

**DIE EFFEK VAN LIGNOKAÏEN OP SEGMENTELE MIOKARDIALE FUNKSIE
IN DIE OOP BORSKAS ISGEMIESE VARKHART ONDER ALGEMENE
NARKOSE**

**WERKSTUK INGELEWER TER GEDEELTELIKE VOLDOENING AAN DIE
VEREISTES VIR DIE GRAAD M.MED. AAN DIE UNIVERSITEIT VAN
STELLENBOSCH**

KANDIDAAT:

JOHANNES ALBERTUS MOOLMAN

PROJEKLEIER:

PROF A.R. COETZEE

**HOOF: DEPARTEMENT ANESTESIOLOGIE
UNIVERSITEIT VAN STELLENBOSCH**

INGEHANDIG:

OKTOBER 1991

VERKLARING

Ek die ondergetekende verklaar hiermee dat die werk in hierdie werkstuk vervat, my eie oorspronklike werk is wat nog nie vantevore in die geheel of gedeeltelik by enige ander universiteit ter verkryging van 'n graad voorgelê is nie.

DATUM: 17 Oktober 1991

INHOUDSOPGAWE:

1.	BEDANKINGS	i
2.	OPSOMMING	ii
3.	HOOFSTUK 1:	1
	1.1. DOEL VAN STUDIE	
	1.2. LITERATUUROORSIG	
4.	HOOFSTUK 2: TOEPASLIKE FISIOLOGIE	6
5.	HOOFSTUK 3:	37
	EKSPERIMENTELE TEGNIEKE EN PROTOKOL	
6.	HOOFSTUK 4: RESULTATE	44
7.	HOOFSTUK 5: BESPREKING	49
8.	VERWYSINGS	

BEDANKINGS

Ek wil graag my dank uitspreek teenoor Prof A.R. Coetzee, Hoof van die Departement Anesthesiologie, onder wie se leiding ek hierdie werk gedoen het. Ek waardeer sy raad en hulp in die laboratorium, en die feit dat hy sy laboratorium tot my beskikking gestel het.

Ek is veral dank verskuldig aan die tegnologiese assistente Johan van Rensburg en Jurie Koopman, sonder wie ek die werk nie sou kon gedoen het nie. Emmerentia Badenhorst en Pieter Fourie se raad tydens probleme met die tegniese apparaat word baie waardeer.

Dank gaan ook aan Prof H.F.H. Weich, vir die hulp om 'n gepaste onderwerp vir die skripsie te vind.

Annalie Jonker se flinke tikwerk het die lewe vir my aansienlik vergemaklik.

OPSOMMING

Die effek van lae (1mg/kg) en hoë (4mg/kg) bolusse intraveneuse lignokaïen op regionale funksie is ondersoek in 13 varkharte.

Deur middel van 'n betekenisvolle vernouing van die linker afdalende koronêre (LAD) arterie is 'n isgemiese segment in die LAD voorsienings gebied veroorsaak. Miokardiale funksie is bepaal in die isgemiese LAD-gebied en die normale voorsienings gebied van die sirkumfleks (Lx) koronêre arterie. Konstrikasie van die LAD het miokardiale isgemie in die LAD-segment veroorsaak sonder om sistoliese disfunksie te induseer. Isgemie geïnduseerde diastoliese disfunksie blyk uit die toename in helling van styging in linker ventrikel druktoename (df) ($p < 0.05$), persentasie toename in post-sistoliese verkorting (PSS) ($p < 0.02$), afname in effektiewe verkortingsarea van die LAD-segment ($p < 0.05$), afname in PvO₂ van die dreinerende vene van die LAD-gebied ($p < 0.05$) en toename in koronêre veneuse laktaat vanaf die isgemiese gebied. Die graad van isgemie wat veroorsaak is het nie sistoliese segmentele kontraktiele funksie beïnvloed nie - geen verandering in die persentasie verkorting van die LAD-segment se spiervesels is aangetoon nie.

Lignokaïen het geen beduidende invloed op miokardiale funksie gehad nie, hetsy globaal of regionaal. Die geringe afname in hartspoed en slagvolume het nie 'n betekenisvolle vermindering in die kardiaale omset veroorsaak nie en geen betekenisvolle styging in eind-diastoliese druk het plaasgevind nie. Beide bg. bevindings is in teenstelling met bevindings van ander outeurs (Gee 1990, Klein 1968, Nath 1986). Regionale funksie het nie hipokinese by die terapeutiese plasma konsentrasies van die middels soos bereik in die eksperiment getoon nie - Ees het nie paradoksaal toe geneem, en D_0 , die snypunt van E_{es} met die lengte-as, het nie na regs geskuif nie. Diastoliese funksie van beide die isgemiese en normale miokardiale segmente het geen disfunksie getoon na lignokaïen toediening nie.

Die maksimale vesellengte by eind-diastolie, helling van diastoliese vulling en post-sistoliese verkorting het nie verander nie.

Die invloed van lignokaïen op die koronêre vloei kan slegs by afleiding evalueer word, aangesien koronêre vloei nie direk bepaal is nie. Die area onder die druk-lengte kurwe, wat 'n indirekte parameter van segmentele werk is, het nie verander met toenemende dosisse lignokaïen nie. Dit dui op 'n onveranderde miokardiale suurstof verbruik van die LAD- en Lx-segment. Die effektiewe verkortingsarea, wat meer sensitief as die totale area onder die druk-lengte kurwe is vir veranderinge in koronêre bloedvloei (Safwat 1991), het eweneens onveranderd gebly wat die feit ondersteun dat lignokaïen nie die miokardiale suurstof verbruik verminder het nie.

Laktaat metabolisme as indirekte parameter van miokardiale isgemie het geen betekenisvolle veranderinge na die toediening van lignokaïen getoon nie, soos ook weerspieël word deur die afwesigheid van 'n korrelasie tussen koronêre veneuse laktaat en serumvlakke van lignokaïen (korrelasie koëffisiënt = -0.32).

Die kliniese ekwivalent van die situasie wat hier ondersoek is, is die pasiënt met 'n betekenisvolle koronêre stenose en meegaande miokardiale isgemie wat 'n disritmie ontwikkel wat behandel moet word. Die belang van hierdie studie is dat bewys is dat lignokaïen geen betekenisvolle effek op isgemiese miokardium gehad het by terapeutiese serumvlakke lignokaïen nie. Die bekende hoë terapeutiese indeks van die middel in nie-isgemiese miokardium word weereens bevestig. Die resultate van hierdie studie sal in gedagte gehou moet word by die gebruik van nuwe anti-aritmiese middels, en die klinikus sal moet kan verantwoord of die nuwe middels hierdie bekende ou middel in veiligheid, effektiwiteit en koste-effektiwiteit oortref.

HOOFSTUK 1

1.1 DOEL VAN STUDIE

Lignokaïen is 'n middel in gebruik vir die behandeling van ventrikulêre aritmieë. Die hemodinamiese effekte van lignokaïen, d.w.s. die effek op globale miokardiale funksie in die eksperimentele sowel as kliniese omstandighede, is reeds beskryf (Austen 1965, Schumacher 1968, Klein 1968, Harrison 1968, Burton 1967, Thomsen 1971, Hammermeister 1972, Tanz 1984, Lynch 1986, Nieminen 1987, Nath 1986). Min is egter bekend oor die effek van lignokaïen op regionale funksie in die isgemiese of matig isgemiese miokard. Die doel van hierdie studie was om die effek van intraveneuse bolusdosering lignokaïen op regionale miokardiale funksie in die teenwoordigheid van 'n betekenisvolle stenose (d.w.s inkorting van koronêre vloei <40% van normaal) te ondersoek by 'n hoë en lae serumvlak lignokaïen.

1.2 LITERATUUROORSIG

Lignokaïen het 'n matige onderdrukkende effek op regionale funksie van die normale, isgemiese en anoksiese miokardium (Theroux 1976). In 'n geslote borskas hondemodel is gevind dat t.o.v. globale miokardiale funksie, daar 'n betekenisvolle toename plaasvind in hartspoed en linkerventrikel eind-diastoliese druk (LVEDP) terwyl dp/dt en LV eind-sistoliese druk betekenisvol verminder.

Regionale miokardiale funksie is in drie gebiede bestudeer nl. normale miokard, 'n gebied waar totale afsluiting van koronêre toevloei veroorsaak is, en 'n marginale gebied op die grens van die area van isgemie. In die marginale segment verminder die verkorting in vesellengte met 22% en die tyds-afgeleide konstante dL/dt met 19%. 'n Statisties betekenisvolle afname

in dL/dt en dL word ook waargeneem in die normale en anoksiëse segmente. Hierdie studie gee egter geen aanduiding van die bloedvlakke van lignokaïen waarby die ondersoek gedoen is nie en geen kwantifisering van die graad van isgemie in die sg. marginale segment is moontlik met hierdie model nie.

In 'n studie waar lignokaïen voor en na koronêre okklusie gegee is (Cote 1973), word aangetoon dat 'n afname in gemiddelde aortadruk (MAP) van 14%, kardiaal omset (CO) van 25% en dp/dt van 30% plaasvind na die gegee van lignokaïen. Daar is geen verskil in die afname van bg. parameters indien die lignokaïen voor of na koronêre okklusie gegee word nie, d.w.s. daar is geen bykomstige effek van die negatiewe inotropie (weens isgemie) tot die effek van lignokaïen nie.

Lignokaïen het 'n beskermende effek teen isgemiese beskadiging van die miokardium. In 'n eksperimentele oop-borskas honde model (Nasser 1980) is lignokaïen toegedien voor en nadat 'n miokardiale infark veroorsaak is d.m.v. okklusie van die linker afdalende koronêre arterie (LAD) gevolg deur herperfusie vir 5 ure. 'n Reduksie van 66% in infarkgrootte by terapeutiese bloedvlakke van lignokaïen is aangetoon. Hierdie reduksie in infarkgrootte was onafhanklik van linkerventrikel-slagwerkindeks en nie afhanklik van verhoogde miokardiale bloedvloei nie. Regionale miokardiale funksie is nie in hierdie studie ondersoek nie, en hemodinamiese parameters wat gebruik is, weerspieël slegs globale miokardfunksie. Eweneens is aangetoon dat lignokaïen-toediening 30 minute na LAD-okklusie isgemiese besering in honde verminder (Boudalas 1978). In pasiënte met anterior miokardiale infarksie wat lignokaïen ontvang het, kon 'n reduksie in die som van die hoeveelheid S-T segment elevasie aangetoon word (Boudalas 1978).

Lignokaïen het 'n gunstige effek op die miokardiale suurstof aanvraag-verbruik verhouding van die nie-isgemiese miokardium (Gee 1990). In varke onder narkose is lignokaïen intraveneus as bolus toegedien met daaropvolgende toename in koronêre bloedvloeï van 154%, daling van die "dubbel-produk" (hartspoed vermenigvuldig met gemiddelde arteriele druk) en afname in miokardiale wandverdikking van 46% tot 42%. Afname van die dubbelproduk was te wyte aan beide 'n afname in hartspoed en sistoliese druk, en die afname in miokardiale dikte het ingetree nadat die toename in koronêre bloedvloeï begin plaasvind het. Hiervolgens het lignokaïen 'n direkte uitwerking op koronêre vaskulêre weerstand gehad.

Geen inligting is tans bekend oor die effek van lignokaïen op koronêre bloedvloeï tydens isgemie nie. Indien van die veronderstelling uitgegaan word dat koronêre vate distaal van 'n betekenisvolle stenose maksimaal gedilateerd is weens lokale regulerende metaboliëte soos adenosien (Opie 1984), ontstaan die vraag of lignokaïen enige addisionele effek op koronêre weerstand kan hê in die isgemiese miokardium. Hierdie vraag is gedeeltelik beantwoord deur Marzilli (Marzilli 1979) met die intrakoronêre toediening van lignokaïen in 'n LAD wat maksimaal verwyd was met adenosien in honde onder narkose. Koronêre bloedvloeï het verhoog en dit het gepaard gegaan met 'n afname in miokardiale kontraktiliteit. In teenstelling met die studie van Gee (Gee 1990) dui hierdie bevindings op 'n afname van ekstravaskulêre weerstand en nie op verdere koronêre dilatasie nie.

In die kliniese situasie is die bekende in vitro en in vivo negatiewe inotrope effek van lignokaïen op die miokardium skynbaar van min belang (Boudalas 1977, Kötter 1980 en Schumacher 1968). In pasiënte met normale, sowel as isgemiese miokardium, verleng lignokaïen die verhouding van die pre-ejeksie duurte tot die duur van LV sistolie (Boudalas 1977).

Intraveneuse bolustoediening van lignokaïen veroorsaak nie verandering in die hemodinamiese parameters nie, maar wel betekenisvolle verhoogde koronêre bloedvloeï (Kötter 1980). In pasiënte met hemodinamiese dekompensasie weens akute miokardiale infarksie het lignokaïen geen betekenisvolle effek nie (Burton 1976). Slegs een gevalstudie in die literatuur berig oor 'n pasient met isgemiese kardiomiopatie en 'n uitwerpfraksie van 22% wat gedokumenteerde hemodinamiese agteruitgang getoon het a.g.v. lignokaïen-terapie (Gottlieb 1989).

Soos bo genoem, dui in vitro studies op 'n beskermende effek van lignokaïen teen isgemiese beskadiging van die miokard en op 'n gunstige effek op die miokardiale suurstof verbruik-aanvraag verhouding. In 'n studie op pasiente met isgemiese hartsiekte (Koetter 1980), verhoog lignokaïen koronêre bloedvloeï. Hierdie potensieël gunstige effekte van lignokaïen op die isgemiese miokardium word teëgewerk deur die negatiewe effek op die geleidingsweefsel. 'n Verhoogde mortaliteitsrisiko van 11% word tans geassosieër met die gee van profilaktiese lignokaïen na miokardiale infarksie (Yusuf 1988). Die risiko vir die ontstaan van fatale asistolie verdubbel terwyl die risiko vir die ontwikkeling van fatale ventrikulere fibrillasie met 36% verminder. Hemodinamiese faktore skyn nie van belang te wees nie.

OPSOMMEND

1. Lignokaïen het in vitro en in vivo 'n negatiewe inotrope uitwerking op die miokardium - die omvang daarvan op die isgemiese miokardium is nie gedokumenteer nie.
2. Lignokaïen verhoog koronêre bloedvloei in non-isgemiese miokardium a.g.v. koronêre vasodilatasie en verlaging in ekstrakoronêre weerstand. Die effek van lignokaïen op koronêre vloei van die isgemiese miokardium is nie beskryf nie.

HOOFSTUK 2

2. MIOKARDIALE FUNKSIE

Rekking van die miokardiale spier tydens diastolie wek 'n spanning (f) in die spier op. Met kontraksie vind verkorting van die spier (dL) teen 'n sekere snelheid (V_s) plaas. Die druk (P) styg in die linker ventrikel (LV) en die LV ledig die slagvolume (SV) teen 'n nalading (aorta druk). Hierdie meganiese werking van die hart berus op die gedrag daarvan as 'n spier en as 'n elastiese sak. Die spieraksie kan vergelyk word met die gedrag van 'n veer, wat spanning genereer wanneer dit gestrek word buite die ongestresde lengte. Die belangrikste verskil is dat 'n veer nie stywer word met aktivering, en slapper met ontspanning nie. Die hart funksioneer ook soos 'n elastiese sak, wat druk genereer en 'n pompaksie uitoefen in proporsie tot die omvang van uitsetting as dit buite die ongestresde volume gevul word. Hierdie eienskappe van miokardiale werking sal bespreek word.

2.1. AKSIE VAN GEÏSOLEERDE HARTSPIER

Geïsoleerde spiervesel kontraksie kan beskou word aan die hand van kontraksie sonder lengte verandering (isometriese kontraksie) en kontraksie sonder druk verandering (isotoniese kontraksie).

2.1.1 ISOTONIESE KONTRAKSIE VAN GEÏSOLEERDE HARTSPIER

In hierdie model trek die geïsoleerde hartspier met 'n voorafbepaalde voorlading saam teen 'n bepaalde nalading. Aanvanklik vind slegs toename in spanning plaas, maar geen verkorting in spier vesellengte vind plaas nie (isometriese kontraksie). Sodra die krag in die spier die krag van nalading oorkom vind aktiewe verkorting plaas wat gepaard gaan met toename in spierdikte en daarom afname in spanning en gevolglik is kontraksie isotonies.

Die tempo van verandering van spiervesellengte (V_s) is dL/dt . Uit hierdie eksperimentele werk blyk die volgende kenmerke van hartspier kontrakisie:

1. By konstante nalading is daar 'n direkte verband tussen voorbelading en dL en dL/dt .
2. By konstante voorlading is daar 'n omgekeerde verband tussen dL en dL/dt en nalading.

Die verskil tussen die intakte hart en isotoniese kontrakisie van geïsoleerde spiervesel kontrakisie is dat nalading in die intakte hart nie isotonies is nie maar gedurende kontrakisie verander, en dat die ventrikel na ejeksie tot 'n kleiner volume (d.w.s. korter spierlengte) terugkeer in teenstelling met die isotoniese model waar die spier tot dieselfde lengte terugkeer. Die intakte ventrikel se aanvanklike sametrekking is, soos in die isotoniese model, isometries.

2.1.2 ISOMETRIESE KONTRAKSIE

In hierdie model trek die spiervesel saam sonder om van lengte te verander. Uit hierdie model is die eienskappe van hartspier as volg:

1. Voorlading (rustende lengte) het 'n direkte verband met rustende spanning, en met maksimum krag wat ontwikkel word (F_{max}) en dF/dt na elektriese stimulasie, maar die tydsverloop tot F_{max} bly konstant.
2. Met toename in kontraktiliteit verkort die tyd van aktivering tot F_{max} terwyl die rustende spanning konstant bly.

'n Toename in F_{max} en dF/dt kan dus geskied deur toename in voorlading of kontraktiliteit.

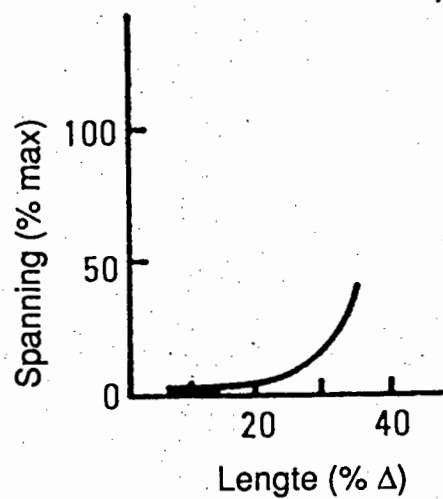


Fig. 2.1

Die passiewe of rustende spanninglengte verhouding van geïsoleerde kardiaale spier. Die toename by lae volume dui op hoë meegewendheid, en die eksponensiële toename by hoë volume dui op lae meegewendheid. (West 1985)

2.1.3 FUNKSIE KURWES VAN KARDIALE SPIER

2.1.3.1 PASSIEWE LENGTE-SPANNING KURWE VAN GEÏSOLEERDE HARTSPIER

Met toename in lengte van 'n rustende spier deur die verhoging van die voorlading (Fig. 2.1) neem die spanning progressief toe. Dit is die sg. diastoliese lengte-spanning kurwe, en word nie beïnvloed deur veranderings in voor- of nalading of deur veranderde kontraktiliteit nie.

2.1.3.2. ISOMETRIESE LENGTE-SPANNING KURWE EN EIND-SISTOLIESE LENGTE-SPANNING KURWE VAN GEÏSOLEERDE HARTSPIER.

Wanneer miokardiale spier progressief verleng word deur verhoging in voorlading, en op elke nuwe lengte-punt elektries gestimuleer word om isometries saam te trek, kan 'n isometriese lengte-spanning kurwe getrek word deur die piek spanning teen die ooreenstemmende lengte voor te stel (Fig. 2.2).

In geïsoleerde hartspeer is getoon dat by konstante nalading, die rustende lengte van hartspeer nie 'n invloed het op die spanning van die spier of die lengte waarna toe die spier verkort met stimulasie nie. Met isotoniese kontraktsie verkort die spier tot dieselfde lengte as wat dit sou verkort wanneer die hartspeer vanaf 'n ander lengte isometries saamtrek teen dieselfde nalading. Die isometriese lengte-spanning kurwe bepaal die grense waarbinne die isotoniese kontraktsie plaasvind (Fig. 2.3).

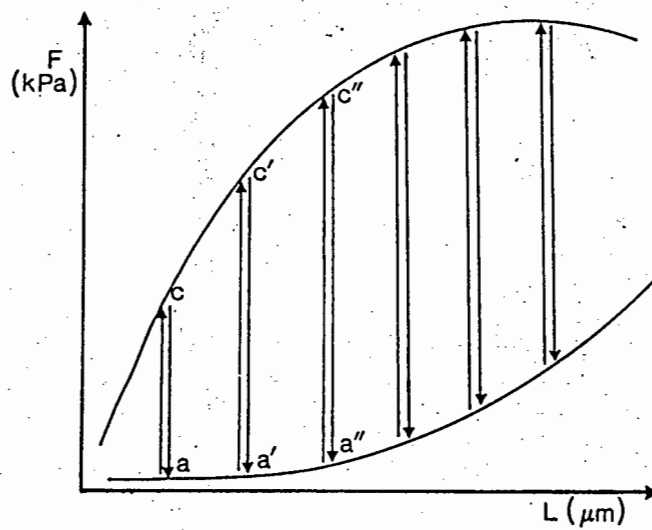
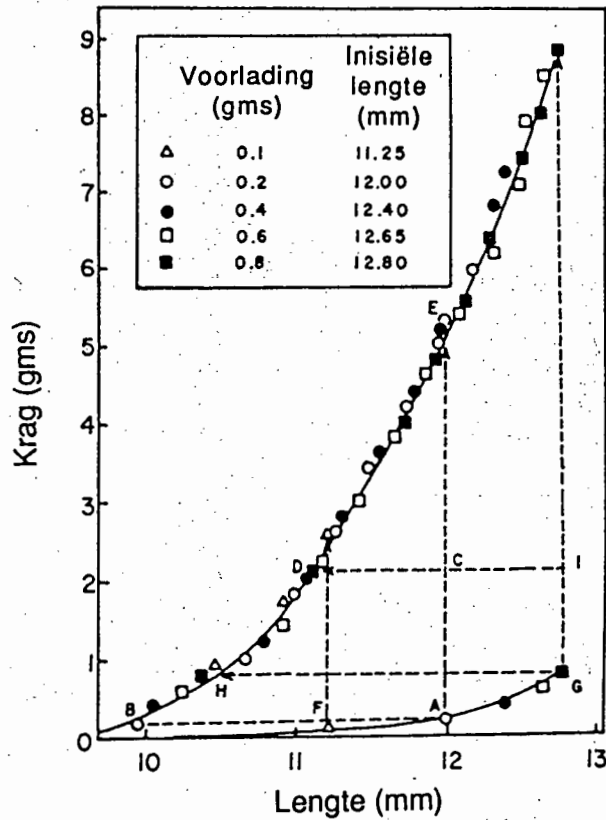


Fig 2.2

Isometriese sametrekking van geïsoleerde hartspier. Voorlading word stapsgewyse verhoog (a-a'-a'') en die spier trek isometries vanaf elke nuwe lengte saam. Die isometriese spierspannings kurwe word getrek deur die punte c, c' en c'' wat die maksiale spanning voorstel wat bereik word met mekaar te verbind.

**Fig. 2.3**

Verhouding tussen krag of spanning en spierlengte in die papillêre spier van die kat. Die rustende lengte-spanning kurwe oor 'n reeks van voorladings en rustende spierlengtes word getoon (sien inset). Aktiewe krag teen toenemende naladings word getoon by lae vlak (A tot B), en 'n hoë vlak (G tot H en C tot D), en vir isometriese kontraktes (F tot D, A tot E, en G tot J). Onafhanklik van inisiële spierlengte, vorm die aktiewe isometriese lengte-spanning kurwe die grens waarbinne die isotoniese kontraktes plaasvind (Downing 1964)

2.1.3.3. SPANNING - VELOSITEITS KURWE VAN GEÏSOLEERDE HARTSPIER

Indien die tempo van verkorting (dl/dt) van isotoniese kontraktsie voorgestel word wat teen progressief toenemende nalading maar konstante voorlading plaasvind, kan hierdie kurwe getrek word. Met toename in nalading neem die tempo van verkorting progressief af totdat 'n isometriese kontraktsie plaasvind. Deur die tempo van verkorting teen lading voor te stel, kan 'n punt P_0 identifiseer word, wat isometriese kontraktsie voorstel waar tempo van verkorting nul is. Met verhoging in inotropie skuif P_0 na regs. Soortgelyk is daar 'n ekstrapoleerde punt V_{max} waar die spiervesel teoreties sonder lading saamtrek. Hierdie waarde vermeerder met 'n toename in inotropie.

2.1.3.4 SPANNING - VERKORTING KURWE VAN GEÏSOLEERDE HARTSPIER

Indien 'n spiervesel se lengte konstant gehou word, en dit teen 'n toenemende lading saamtrek, neem die hoeveelheid verkorting progressief af. Die hoeveelheid werk wat die spier doen word uitgedruk as die produk van die nalading en die omvang van verkorting (dL):

$$\text{Werk} = (\text{Nalading})(dL)$$

Die verband tussen nalading en werk soos gedoen deur die hart word as volg beskou: Wanneer maksimale verkorting plaasvind teen zero druk, word geen werk gedoen nie; met toename in die produk van druk en verkorting neem die kurwe toe, en daal weer soos wat die druk verder styg om 0 te bereik as isometriese kontraktsie plaasvind. Die belang hiervan is dat werk lading-afhanklik is.

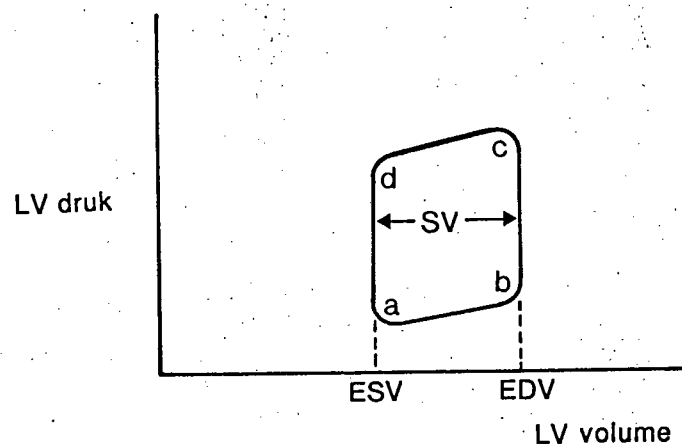


Fig.2.4

Die druk-volume verhouding van die linker ventrikel vir 'n enkele hartslag. Lyn a-b is diastoliese vulling, b-c isometriese kontraksie, c-d die uitwerp fase en d-a die isovolemiese verslappings fase. ESV is die eind-sistoliese volume en EDV die eind-diastoliese volume.

2.2 KONTRAKSIE VAN DIE INTAKTE HART

2.2.1 DRUK-VOLUME VERBAND VAN DIE LINKER VENTRIKEL

Die funksie van die intakte hart kan in terme van die verband tussen ventrikulêre druk en volume tydens die kardiaale siklus voorgestel word (Fig. 2.4). Die fase van passiewe vulling van die linker ventrikel (LV) word verteenwoordig deur die lyn a - b. Isovolemiese kontraksie volg (lyn b - c). Punt b verteenwoordig sluiting van die mitraalklep. Na aanvang van LV ejeksie in die aorta (punt b), styg en daal LV druk saam met aorta druk, terwyl LV volume verklein met 'n volume gelyk aan die hoeveelheid geledig in die arteriële sisteem (slagvolume). Punt d verteenwoordig die minimum LV volume by eind-sistoliese druk, en sluiting van die aortaklep. Hierna vind die fase van isovolemiese verslapping plaas (West 1991).

Deur die nalading by isovolemiese omstandighede te verander, word 'n series van lusse gegenereer waarvan die eind-sistoliese druk-volume verhouding, soos voorgestel deur punte d, d1 en d2, op 'n helling lê soos aangedui (Fig. 2.5). Die opvallende eienskap van die P-V verhouding is dat die eind-sistoliese P-V verhouding 'n liniêre verband het en dus 'n konstante is. Hierdie verhouding is bewys om relatief onafhanklik te wees van voor- en nalading, en harttempo (Suga 1973, Suga 1974, Sagawa 1981, Kaseda 1984, Coetzee 1989):

1. VOORLADING

Alhoewel die voorlading gemeet word as die eind-diastoliese LV spanning, kan die eind-diastoliese druk of eind-diastoliese volume (EDV) ook daarvoor gebruik word. Daar is 'n direkte reglynige verband tussen EDV en SV. Met 'n toename in EDV in 'n ventrikel met konstante kontraktiliteit en konstante nalading neem die SV toe (Fig. 2.6).

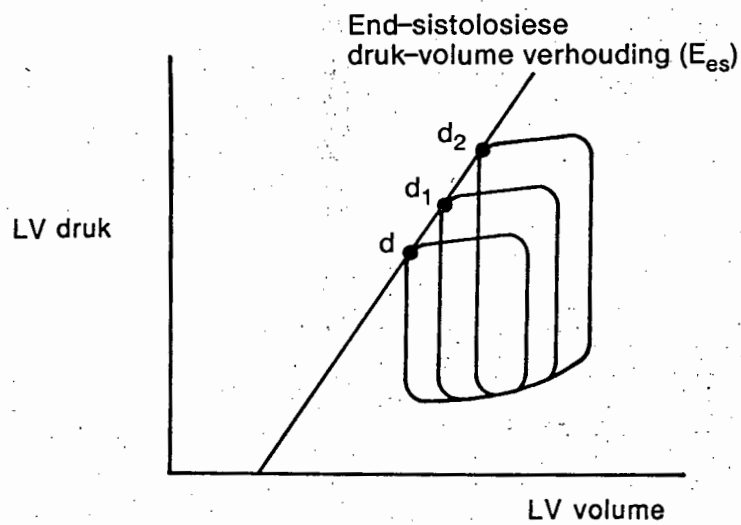


Fig 2.5

Die druk-volume lus van die LV met toenemende LV nalading. Die eind-sistoliese druk-volume punte d, d1 en d2 vir die verskillende naladings se verhoudings is konstant en beskryf die lyn E_{es} of die eind-sistoliese druk-volume verhouding.

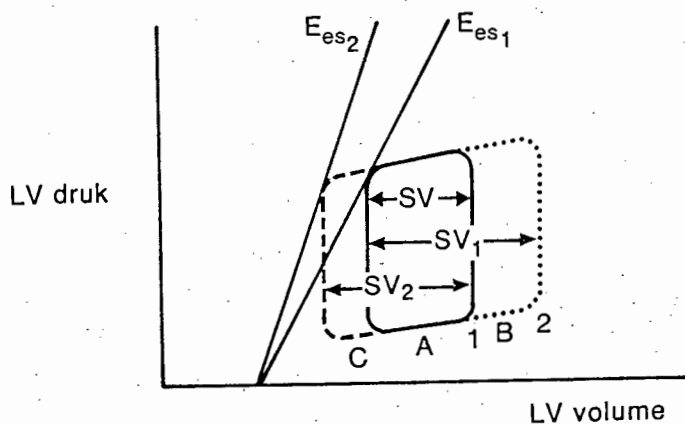


Fig. 2.6

Die invloed van verhoging van eind-diastoliese volume (EDV) en kontraktiliteit (soos uitgedruk in terme van E_{es}). Reserve meganismes om slagvolume te verbeter: 'n Toename in EDV van 1 na 2 gee 'n toename in die SV na SV_1 . Die addisionele area B word so geskep en staan bekend as die diastoliese reserve. As die helling van die lyn E_{es1} toeneem na E_{es2} a.g.v. die verbetering in kontraktiliteit vergroot SV na SV_2 terwyl die eind-sistoliese volume afneem en die EDV konstant bly. Die addisionele area C wat so geskep word staan bekend as die sistoliese reserve (West 1985).

2. NALADING

Die sistoliese druk in die aorta of sistoliese LV druk kan in die plek van die sistoliese LV spanning gebruik word as parameter van nalading. Met isovolemiese kontraksie in 'n konstante kontraktiele staat bestaan daar, soos in die geïsoleerde spier, 'n omgekeerde verband tussen nalading en SV en velositeit van ejeksie. 'n Verhoging in nalading veroorsaak 'n afname in SV, en die 'n verlaging in nalading 'n toename in SV.

3. INOTROPE STAAT

By 'n konstante voor- en nalading is daar 'n direkte verband tussen kontraktiliteit en SV. Met die toename in die helling van die eind-sistoliese P/V-verhouding, wat 'n indeks van toename in kontraktiliteit is (sien onder), is dit duidelik uit Fig. 2.7 dat die SV toeneem. Dit word die sistoliese reserwe van die hart genoem. Met 'n afname in kontraktiliteit, soos in hartversaking of intervensie met 'n negatiewe inotrope middel, sal die SV afneem.

2.3 DIE DIASTOLIESE DRUK-VOLUME VERHOUDING VAN DIE INTAKTE HART

Diastoliese vulling van die ventrikels is 'n passiewe proses, en daar vind geen interaksie plaas tussen die miofibrille nie.

Die vernaamste faktor wat die verband tussen druk en volume bepaal is die elastiese eienskappe van die ondersteunende weefsel, d.w.s. die kollageen. Ander faktore wat ook 'n rol speel is die geometrie van die ventrikel, perikardiale eienskappe, regter/linker hart interaksie, miokardiale dikte, koronêre perfusie en ekstrakoronêre turgor (Sagawa 1988).

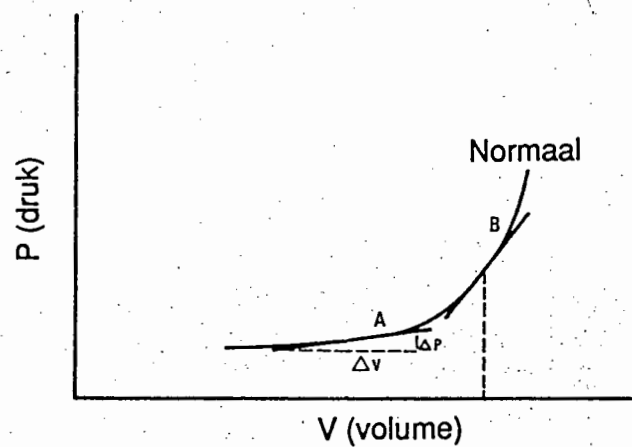


Fig. 2.7

Diastoliese eienskappe van die linker ventrikel. Die verhouding tussen druk en volume (P/V) is meegewendheid en word weerspieël deur die helling van die P/V lyn vir 'n spesifieke volume. By lae volume toon die LV hoë meegewendheid (A) en by hoë volume lae meegewendheid (B).

Die diastoliese druk-volume verband toon 'n geringe toename van druk by lae volume, wat op lae wandstyfheid dui. By hoë volumes is die druk-volume verhouding feitlik eksponensieël, wat op 'n hoë wandstyfheid dui (Fig.2.7). Hierdie verhouding word uitgedruk as P/V en is elastansie, die parameter van styfheid (die omgekeerde van V/P , d.i. vervormbaarheid).

Die diastoliese druk-volume verhouding is 'n omvattende en direkte meting van die ventrikel se eienskappe as 'n kamer. Die P/V -verhouding gee inligting aangaande die distensie-druk nodig om enige gegewe volume te akkommodeer, integreer alle inligting aangaande die fisiese eienskappe van die kamer (wanddikte, spiermassa, konfigurasie), en die meganiese eienskappe van die wandmateriaal (elastisiteit, viskositeit en inertia).

Deur die lusitropie van die hart te verander, word die eind-diastoliese LV druk beïnvloed (Fig. 2.8). 'n Verhoging in lusitropie veroorsaak dat die eind-diastoliese P/V -verband afwaarts verskuif - vir 'n gegewe volume daal die LV druk. Met 'n afname in lusotropie skuif die P/V -verband opwaarts, en neem die druk vir enige gegewe volume toe (Katz 1988).

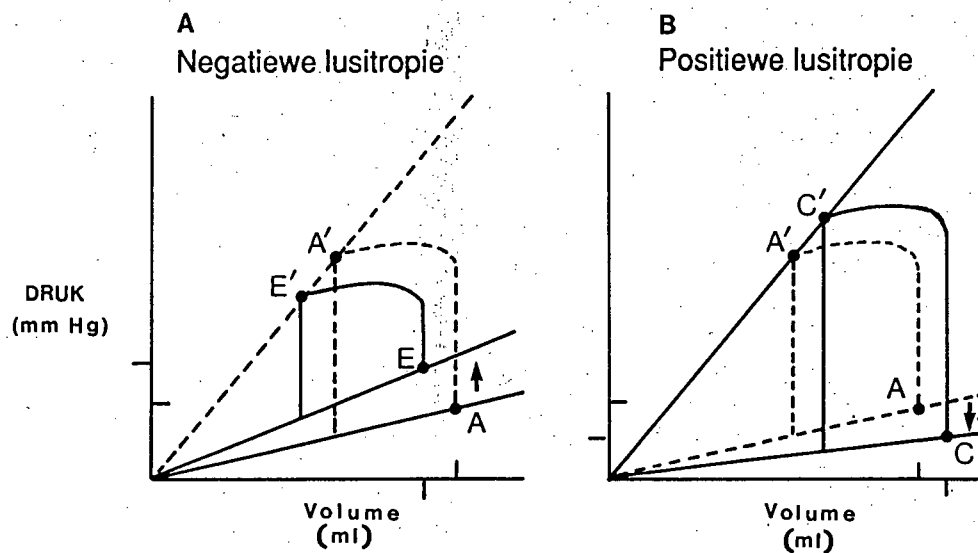


Fig 2.8

Lusitropie en die druk-volume verband. Met negatiewe lusitropie (A) skuif die helling van die diastoliese P/V-verband opwaarts (punt E) en neem die end-diastoliese druk toe vir 'n afname in LV volume. Die LV kontraktsie begin dan by punt E' op die P/V-verband. Die eind-sistoliese volume neem af, sodat die hart nou by 'n hoër end-diastoliese druk maar kleiner eind-diastoliese volume steeds dieselfde slag-volume lewer. Met verhoogde lusitropie verlaag die druk-volume verhouding en skuif die helling van diastoliese vulling afwaarts. By 'n hoër eind-diastoliese volume is die druk nou laer. Met konstante slagvolume ledig die hart na 'n hoër punt op die P/V-verband (A' na C') sodat die hart se eind-sistoliese volume toeneem.

2.4 POMPFUNKSIE VAN DIE INTAKTE HART

Die pompfunksie van die hart word op verskeie wyses beskou:

2.4.1. SLAGVOLUME VERBAND MET EDV

'n Spesifieke slagvolume (SV) word gelewer vanaf 'n bepaalde eind-diastoliese volume. Die verband tussen SV en EDV is direk eweredig, en reglynig tot 'n waarde van 50ml. vir EDV (Starling se wet van die hart). Vir elke staat van kontraktiliteit kan 'n afsonderlike stel kurwes getrek word om die verband tussen SV en EDV voor te stel. Met 'n toename in nalading verklein die SV, en neem toe wanneer die voorlading weer vermeerder het (heterometriese regulering van die hart) mits die kontraktiele staat dit toelaat. Hierdie parameter is dus ladingsafhanklik.

2.4.2 LV SLAGWERK/LV EIND-DIASTOLIESE VOLUME

Sarnoff (1954) beskryf die pompfunksie van die hart deur die linker ventrikel slagwerk (LVSW) teenoor die linker ventrikel eind-diastoliese druk (LVEDP) voor te stel. Deur die nalading te verlaag, of die voorlading te verhoog kan die SV toeneem in 'n hart met konstante kontraktiliteit (konstante LVSW/LVEDV). Hierdie veranderinge in SV reflekteer dus nie veranderinge in kontraktiliteit nie, en illustreer die ladingsafhanklikheid van hierdie parameter.

2.4.3. KARDIALE OMSET

Die pompfunksie van die hart kan ook omskryf word in terme van die kardiaale omset (KO) wat die produk is van SV en harttempo. 'n Bepaalde volume word deur die LV gelewer in 'n bepaalde tydseenheid, en neem toe binne fisiologiese grense soos LVEDV toeneem, en neem af met toename in nalading mits alle ander faktore konstant bly. 'n Toename in kontraktiele staat veroorsaak 'n toename in KO vanaf 'n bepaalde LVEDV.

In al bg. parameters van pompfunksie is daar altyd een veranderlike wat die observasie kan verander sonder dat dit duidelik word uit die data wat versamel word.

2.4.4 POMPFUNKSIE VAN DIE HART SOOS GEËVALUEER M.B.V. DRUK-VOLUME VERBAND

Die druk-volume verband stel die ondersoeker in staat om die verband tussen al die faktore wat kardiaale pompfunksie bepaal in verhouding tot mekaar te sien. Uit veranderinge in elke faktor kan die invloed daarvan op pompfunksie voorspel word. Pompfunksie kan afgelei word van die verandering in SV, of die verandering in LV slagwerk soos afgelei uit die area van die P/V-kurwe (Fig. 2.6).

1. Diastoliese reserwe van die hart: Met 'n toename in voorlading (EDV) neem SV (dL) toe sonder 'n toename in kontraktiliteit. Dit stem ooreen met die Frank-Starling konsep wat beskryf is in geïsoleerde hartspier.
2. Sistoliese reserwe: Met 'n toename in kontraktiliteit, mits alle ander faktore dieselfde bly, vergroot die eind-sistoliese P/V-verband en neem SV (dL) toe sonder 'n toename in EDV.
3. Met 'n toename in lusitropie verlaag die eind-diastoliese druk-volume verhouding. Gevolglik vergroot die area onder die druk-volume lus wat 'n indirekte parameter van slagwerk is, en weerspieël hierdie verandering dus 'n toename in LV slagwerk. Met afname in lusitropie vind die teenoorgestelde verandering plaas, en verminder die LV slagwerk vir 'n bepaalde volume.

SAMEVATTING

Miokardiale pompfunksie kan slegs beoordeel word as die interaksie tussen die verskillende faktore wat die pompfunksie beïnvloed gesamentlik beoordeel word. 'n Verlaging in kontraktiliteit kan gemasker word deur 'n toename in EDV en/of 'n afname in aortadruk (nalading). 'n Verlaging in EDV of 'n toename in nalading kan 'n vals indruk gee van verlaging in kontraktiliteit. Hierdie probleem tree in as KO as indeks van kontraktiliteit gebruik word.

SAMEVATTING

Miokardiale pompfunksie kan slegs beoordeel word as die interaksie tussen die verskillende faktore wat die pompfunksie beïnvloed gesamentlik beoordeel word. 'n Verlaging in kontraktiliteit kan gemasker word deur 'n toename in EDV en/of 'n afname in aortadruk (nalading). 'n Verlaging in EDV of 'n toename in nalading kan 'n vals indruk gee van verlaging in kontraktiliteit. Hierdie probleem tree in as KO as indeks van kontraktiliteit gebruik word.

2.5 KONTRAKTILITEIT VAN DIE LINKER VENTRIKEL

Met miokardiale kontraktiliteit word gepoog om die intrinsieke kardiaale potensiele vermoë van miokardiale fibrille tot kontrakisie te omskryf, wat in teenstelling is met die algemene pompfunksie van die hart, soos wat dit bepaal en beïnvloed word deur eksterne faktore soos voorlading, nalading en hartspoed. Metodes van bepaling van kontraktiliteit het elkeen sekere tekortkominge.

2.5.1 dP/dT_{max}

Die tempo van styging van ventrikulêre druk (dP/dt) as parameter het in gebruik gekom nadat gevind is dat dP/dt varieër met ventrikulêre krag ("force") en uitvloei. dP/dt is egter ook afhanklik van voorlading en hartspoed (Sonnenblick 1977). dP/dt moet gemeet word net voor die opening van die aorta klep, en 'n lae diastoliese aorta druk, of vroeë opening van die aortaklep sal vals lae waardes gee vir dP/dt_{max} . Verskeie pogings is aangewend om dP/dt te korrigeer vir die effek van voorlading soos om die dP/dt_{max} te deel met die sg. onmiddellike druk (d.i. geobserveerde druk minus die eind-diastoliese ventrikulêre druk) (Milner 1982). In hierdie eksperimentele studie is die dP/dt_{max} gemeet waar die helling maksimaal was, en die waarde is genormaliseer vir onmidellike druk.

2.5.2. UITWERP TEMPO

M.b.v. Doppler vloeistudies kan die vloeitempo van bloed in die aorta gemeet word tydens sistolie. 'n Toename in die vloeitempo, en veral in die piek versnelling is 'n sensitiewe parameter van verandering in kontraktiliteit (Noble 1966). Piek versnelling word min beïnvloed deur aorta druk, wat daarop dui dat kardiaale faktore, eerder as nalading, in die vroeë uitwerp fase die bepalende faktore van vloei in die aorta is. In teenstelling daarmee is ander uitwerp parameters soos vloeitempo, piek vloeisnelheid en ejeksie-tyd baie gevoelig vir veranderings in nalading, wat die gebruik daarvan in praktyk beperk.

2.5.3. UITWERP FRAKSIE

Die uitwerp fraksie van 'n ventrikel word beskryf as die verhouding van die slagvolume tot die eind-diastoliese volume:

$$UF = \frac{SV}{EDV}$$

Uitwerpfraksie is direk eweredig met kontraktiliteit binne sekere beperkings - die bepalers van vesel verkorting, voor- en nalading, moet konstant bly (Sonnenblick 1977, Teicholz 1976, Cohn 1974). UF is minder afhanklik van voorlading by 'n hoë EDV as by 'n lae EDV (Cohn 1974).

Indien kontraktiliteit verhoog, sal die eind-sistoliese LV-volume verlaag sonder verandering in voorlading, en kan dit dus ook as 'n indeks van kontraktiliteit gebruik word (mits die voorlading konstant bly).

In hierdie eksperiment is regionale vesellengte gemeet m.b.v. piezo-elektriese kristalle, wat indirek korreleer met die ventrikel volume. Op 'n indirekte wyse gee veselverkorting 'n aanduiding gee van die ventrikulêre volume en dus ook die uitwerpfraksie. Streeksverkorting van miokardiale vesels (dL) is uitgedruk as 'n persentasie van die maksimale vesellengte (L_{\max} = lengte teen eind-diastolie), dus:

$$dL\% = \frac{(dL)(100)}{(L_{\max})}$$

2.5.4. V_{\max}

Die snelheid van verkorting van miokardiale vesels (V_s) is direk eweredig met voorlading en omgekeerd eweredig met nalading, soos reeds beskryf vir studies van geïsoleerde hartspier. In die praktyk speel voorlading egter nie 'n groot rol nie (Benzing 1974).

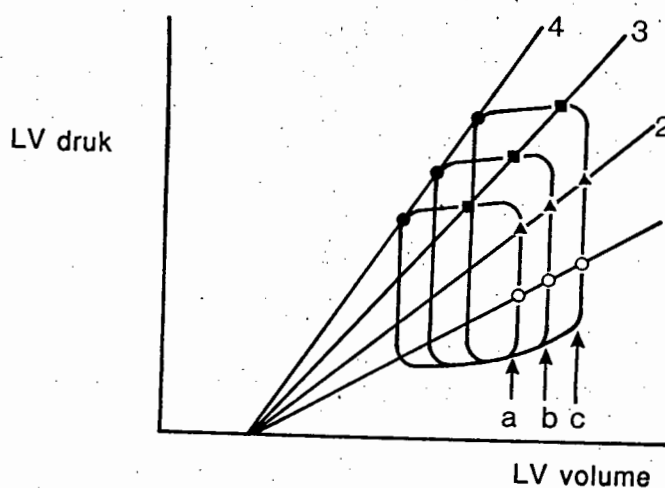


Fig. 2.9

Die tyd-variërende elastisiteit van die linker ventrikel. Die progressiewe verhoging van die EDV word voorgestel deur a-b-c en die daaropvolgende hartslae is geregistreer. Die druk-volume punte geneem op dieselfde tydstip vanaf die aanvang van sistool vir elke veranderde EDV soos voorgestel deur punte 1, 2, 3, en 4 het 'n liniêre verband. Die helling van die druk-volume verband neem toe tot aan die einde van sistool. Hierdie lyn staan bekend as Ees of Emax.

2.5.5. EIND-SISTOLIESE DRUK-VOLUME VERHOUDING VAN DIE HART. EIENSKAPPE EN GEBRUIK DAARVAN AS INDEKS VAN KONTRAKTILITEIT

2.5.5.1. TYD-VARIËRENDE ELASTANSIE VAN DIE LINKER VENTRIKEL

Die elastiese eienskappe van die hart kan uitgedruk word as die styfheid of elastansie (E), en word gedefinieër as die verhouding tussen die druk (P) en volume (V) (P/V). (Dit is die omgekeerde van vervormbaarheid, wat die verhouding tussen volume en druk (V/P) is).

Fundamenteel in die konsep van die eind-sistoliese druk- volume verhouding (E_{es}) as 'n indeks van kontraktiliteit is dat die LV tyd-variërende elastansie toon (Fig. 2.9). Die eind-sistoliese druk-volume verhouding (Fig. 2.10) is die druk-volume verhouding wat aan die einde van sistolie bereik word en is 'n konstante verhouding onafhanklik van die vesellengte waarmee die kontraktsie begin (Fig. 2.11).

Omdat hierdie verhouding konstant is, is die helling van E_{es} liniêr en kan dit matematies as volg beskryf word:

Vir die basiese liniêre vergelyking is:

$$y=mx+c$$

waar y =afhanklike veranderlike, m =helling van die grafiek, x =waarde van die x -as, c =afsnit op die y -as.

Uit Fig. 2.10 kan afgelei word:

$$\begin{aligned} P &= EV + (-V_0) \\ &= EV - V_0 \end{aligned} \quad (\text{Vgl. 1})$$

As $P = 0$, dan is $V = V_d$

$$\begin{aligned} \text{en } 0 &= EV_d - V_0 \\ V_0 &= EV_d \end{aligned} \quad (\text{Vgl. 2})$$

As V_0 in vgl 1 vervang word met vgl. 2 is

$$\begin{aligned} P &= EV - V_0 \\ &= EV - EV_d \end{aligned}$$

By eindsistool:

$$\begin{aligned} P_{es} &= E_{es}V_{es} - E_{es}V_d \\ &= E_{es}(V_{es} - V_d) \end{aligned}$$

waar: P_{es} = Eindsistoliese druk
 V_{es} = Eindsistoliese volume
 E_{es} = Helling van die lyn c c' c"
 V_d = Snypunt op die volume as

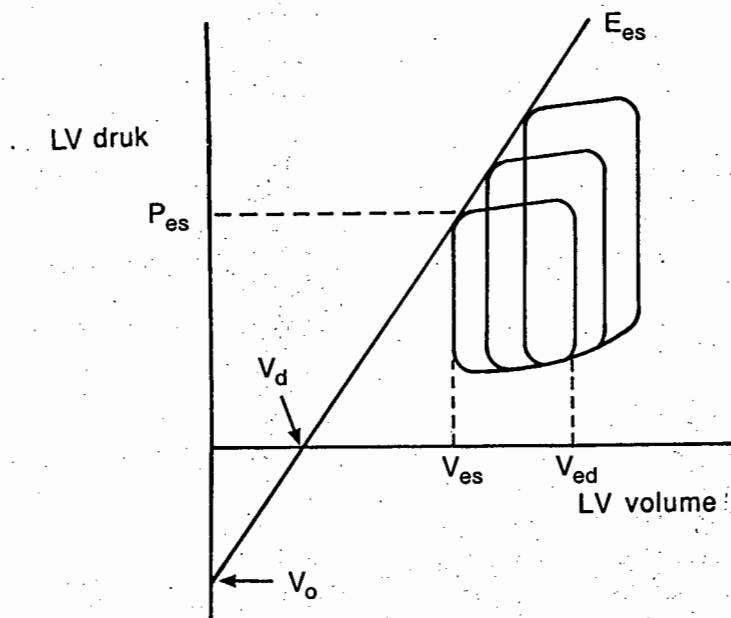


Fig. 2.10

Die beskrywing van die eind-sistoliese verband tussen druk en volume. P_{es} is die eind-sistoliese druk, en V_{es} die eind-sistoliese volume in die linker ventrikel. V_{ed} is die eind-diastoliese volume en V_d die volume van die LV wanneer die druk nul is. V_0 is die druk in die ventrikel wanneer die volume in die ventrikel nul is.

Uit die liniêre vergelyking:

$$P_{es} = E_{es} \cdot V_{es} + V_0$$

Omdat V_0 'n negatiewe waarde het is:

$$P_{es} = E_{es}(V_{es} - V_d)$$

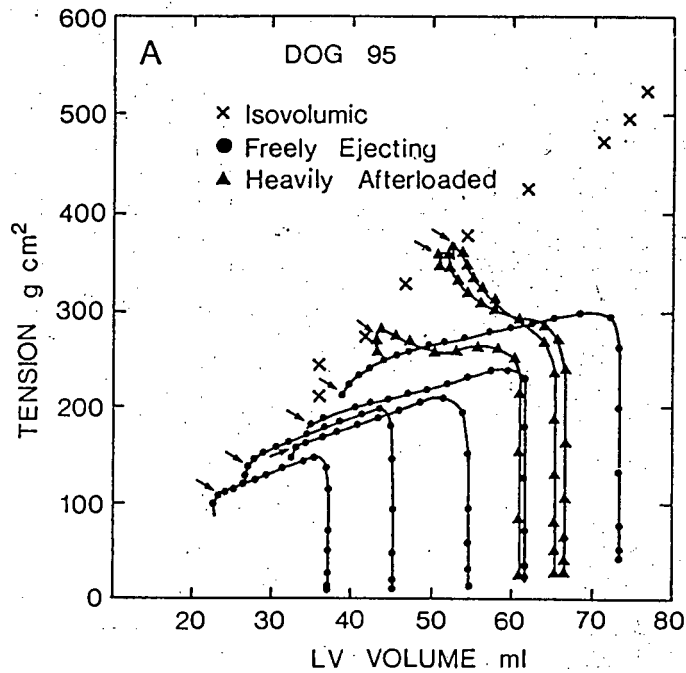
2.5.5.2. FAKTORE WAT DIE P/V KURWE BEÏNVLOED

E_{es} is aanvanklik beskou om onafhanklik te wees van eksterne faktore soos harttempo (Maughan 1985) en voor- en nalading (Suga 1973, Suga 1974, Sagawa 1978), en sensitief te wees vir veranderinge in die kontraktiele staat (Kaseda 1984). Hierdie konsepte is geldig vir die geïsoleerde hart onder bepaalde omstandighede, maar in vivo is daar sekere beperkings wat in ag geneem moet word:

1. VOOR- EN NALADING

Uit vgl.2 is duidelik dat V_{ed} nie in die vergelyking voorkom nie, en dat die eind-sistoliese P/V verhouding dus nie matematies afhanklik is van voorbelading nie. Dit blyk slegs geldig te wees vir die geïsoleerde hart en onlangse werk toon dat die grootte en wyse van lading in die in situ hart 'n invloed het op die vorm van die druk-volume kurwe, en die helling van E_{es} beïnvloed (Way 1986, Maughan 1984).

Verhoging en verlaging van die nalading het nie dieselfde effek op E_{es} nie. Met akute veranderinge in die nalading vertoon die P/V verhouding histerese (Way 1986) - die eind-sistoliese druk-volume (ESPV) punte geneem onmiddellik na 'n vermindering in nalading val nie op dieselfde punte as die wat verkry is voor die verhoging in nalading nie. Hierdie histerese word opgehef deur verhoging in voorbelading en deur regionale isgemie (Victory 1991). Hierdie eienskap van die P/V verhouding word toegeskryf aan visko-elastiese eienskappe van die LV spier. In studies waar die ESPV-verhouding (ESPVR) bepaal is deur die voorlading te varieër by verskillende konstante naladings is gevind dat die ESPVR regswaarts verskuif maar dat die helling van E_{es} nie betekenisvol verander nie (Maughan 1984). In die intakte hart



R Taylor. Am J Physiol 1969;216:1099

Fig. 2.11

Verhouding tussen LV volume en berekende wandspanning in 'n eksperimentele dier. Die x'e verteenwoordig piekspanning opgewek deur isovolumetriese kontrakies by verskillende eind-diastoliese volumes (EDV). Gedeeltes van volume-spanning lusse word getoon, die pylpunte is die volume-spanning punt by die einde van LV uitwerp. Hierdie punte val almal op die isovolumetriese volume-spanning verhouding vir die vry sametrekkende hartslae vanaf verskillende EDV's, sowel as vir die hartslae waarvan die nalading erg verhoog is d.m.v. die opblaas van 'n ballon in die opstygende aorta tydens ventrikulêre same-trekking.

veroorsaak slag-tot-slag verhoging van nalading by 'n konstante voorlading 'n verhoogde helling vir E_{es} (Kass 1989, Baan 1988). In vivo eksperimentele werk toon dat akute hipertensie geen invloed het op die helling van E_{es} nie, en dat die eind-diastoliese vesellengte toeneem met akute druk verhoging, afhanklik van die graad van miokardiale kontraktiliteit (Coetzee 1987).

Die tipe lading beïnvloed ook die eienskappe van die P/V verhouding. Baan het in die in situ honde-model getoon dat met volume-lading E_{es} konstant 'n kleiner helling het as met druklading, en dat die volume-afsnit, V_d , laer is as met druk-lading (Baan 1988).

In hierdie studie is van een konstante metode, druklading oor 'n ooreenstemmende reikwydte, gebruik gemaak om E_{es} te bepaal. Gevolglik is die hellings van die druk-volume verhoudings vergelykbaar. Volgens Kass is die ESPVR liniêr binne die meetwydtes wat met in vivo eksperimentele werk gedoen word (Kass 1989) en die metodes soos gebruik in hierdie eksperiment geldig.

2. KONTRAKTIELE STAAT

Die grootste nut in die gebruik van die druk-volume verhouding om miokardiale gedrag te beskryf is die lineariteit van E_{es} , en die verandering in helling wat plaasvind met veranderde kontraktiele staat. 'n Toename in kontraktiliteit gaan gepaard met 'n toename in die helling van E_{es} en afname in kontraktiliteit met afname in die helling, terwyl V_d konstant bly in die geïsoleerde hart (Suga 1973, Kass 1988).

Die geldigheid van die lineariteit van die druk-volume verhouding vir die intakte hart kan met sekere voorbehoude aanvaar word (Kass 1988). Omstandighede waaronder die druk-volume verhouding non-liniêr word, word

volgende bespreek. Non-homogene sametrekking van die hart soos veroorsaak deur koronêre okklusie (Sunagawa 1983) veroorsaak dat die ESPVR konveks word m.b.t. die volume as met 'n regse verskuiwing van die verhouding in die hoë-druk gebied. Homogene toestande kan ook non-liniêriteit van E_{es} veroorsaak en eksperimente toon dat die in situ ESPVR kontraktiliteit-afhanklike non-lineariteit vertoon. (Burkhoff 1987, Kass 1989). Die kontraktiele staat is verander (Burkhoff 1987) m.b.v. middels, verlaagde koronêre perfusie, en ekstra-sistoliese premature en gepotensieërde slae. Binne die inotrope grense van geïsoleerde harte (E_{es} tussen 3.5 tot 7.0 mm Hg/ml), was die ESPVR essensieël liniêr; terwyl by hoë kontraktiele toestande (soos in situ voorkom) die ESPVR konkaf was tot die volume as. Kass het hierdie waarnemings bevestig (Fig. 2.12) (Kass 1989) en getoon dat die data m.b.v. 'n non-liniêre vergelyking beskryf kan word [$E_{es} = a(V_{es} - V_0') + b(V_{es} - V_0')$]. By die beoordeling van ESPVR-kurwes moet die moontlikheid van non-lineariteit in gedagte gehou word. Die invloed van segmentele miokardiale isgemie word later volledig bespreek.

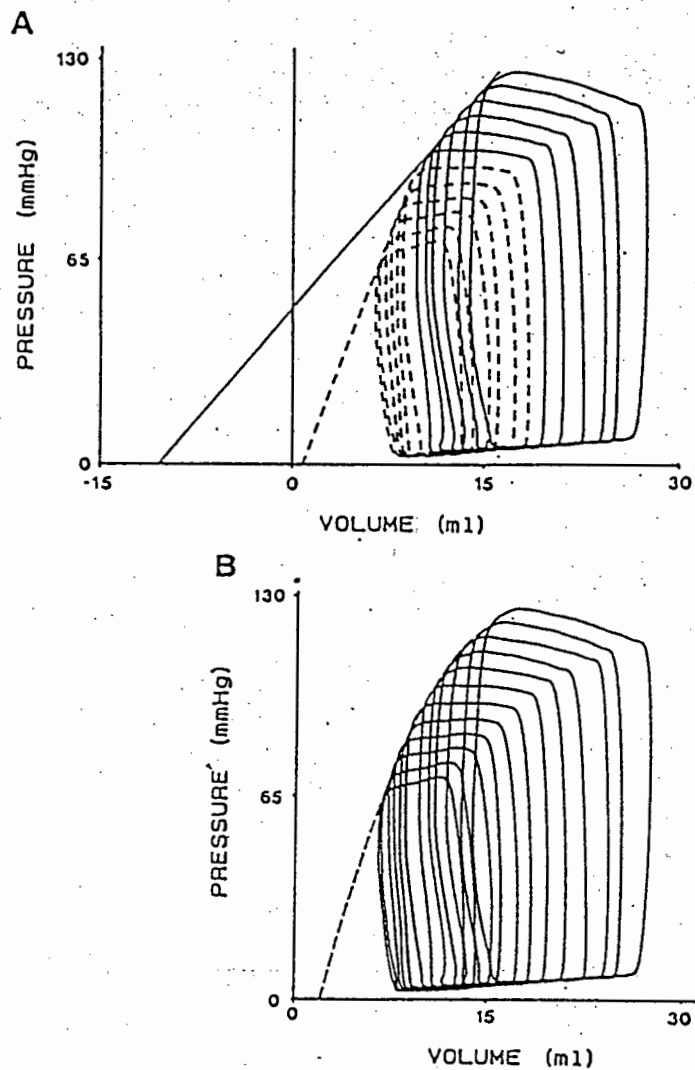


Fig. 2.12

Non-lineariteit van die eind-sistoliese druk-volume verhouding. Druk-volume lusse is gegenereer tydens sekvensiële vermindering in voorlading. Paneel A: Twee liniêre mate-matiese modelle kan gebruik word om die data te probeer beskryf. Die liniêre ESPVR in die boonste ladings gebied se helling is vlakker en die ekstrapoleerde snypunt op die x-as meer negatief as die liniêre beskrywing van die ESPVR in die laer ladings gebied. Paneel B: Dieselfde data word beskryf met die non-liniêre vergelyking. Let daarop dat die verband in die gebied waar metings normaalweg gemaak word in eksperimentele werk feitlik liniêr is (Kass 1989).

2.6 MIOKARDIALE ISGEMIE

2.6.1 ALGEMEEN

Die hart is 'n aerobe orgaan, en maak dus feitlik uitsluitlik van oksidatiewe metabolisme gebruik vir sy metabolisme. Weens die afwesigheid van enige belangrike rol vir anerobe metabolisme, is daar 'n nou verwantskap tussen suurstof aanvraag en suurstof lewering.

2.6.2 SUURSTOF LEWERING

Die normale suurstof ekstraksie vanuit die koronêre arteriële bloed is 65%-85% tydens een deurgang (Fischer 1973). Met verhoogde suurstof-aanvraag kan verhoogde suurstof ekstraksie slegs 'n geringe rol speel. Die hoofmeganisme waarop verhoogde suurstof lewering plaasvind, is d.m.v. verhoogde vloei (Marshall 1974). Koronêre vloei word bepaal deur die interaksie van 'n aantal faktore: koronêre vloei, perfusie druk en koronêre vaskulere weerstand (Klocke 1980).

2.6.2.1. KORONÊRE VLOEI EN PERFUSIE DRUK

Die normale verband tussen koronêre vloei en druk word skematies voorgestel in Fig. 2.13 (Klocke 1987).

Hieruit kan gesien word dat by honde die koronêre vloei op 'n konstante vlak gehandhaaf word oor 'n wye reeks drukke, met 'n skerp afname by lae druk (onder 50 mm Hg by honde) en toename by hoë drukke. Die konstante lyn verteenwoordig outoregulasie, en lê tussen die grense van maksimum vasodilatasie links, en vasokonstriksie regs.

Die perfusie druk is die verskil tussen diastoliese aorta druk en linker ventrikel diastoliese druk. Soos uit Fig. 2.13 gesien kan word, staak koronêre vloei by 'n druk hoër as LV diastoliese druk - dit dui waarskynlik op intramiokardiale druk (Hoffman 1978). Die minimum invloei- druk benodig vir diastoliese perfusie is 3-5 maal die gemiddelde linker atrium druk in oop-borskas honde (Ellis 1980).

2.6.2.2 KORONÊRE VASKULÊRE WEERSTAND

Koronêre vaskulêre weerstand het drie funksionele komponente (Klocke 1980):

- i) Basale viskeuse weerstand gedurende diastolie met 'n ten volle gedilateerde koronêre bed.
 - ii) Autoregulatoriese weerstand wat afhanklik is van die aantal en kaliber van die vate van die mikrosirkulasie, wat bepaal word deur die gladdespier tonus en kapillêre digtheid.
- Hierdie vate word hoofsaaklik geïmpliseer in die vasodilatoriese respons op verhoogde aanvraag.
- iii) Kompressiewe weerstand - verwys na die samedrukking van die koronêre arterieë a.g.v. verhoogde intramiokardiale druk, en is maksimaal tydens sistolie.

Bg. komponente van koronêre vaskulêre weerstand varieër temporaal en transmuraal:

i) Kompressiewe weerstand:

Tydens sistolie is daar 'n druk-gradiënt oor die miokardiale wand. Die druk in die subendokardium is feitlik dieselfde as ventrikel druk en verminder na die epikardium. Gevolglik is subendokardiale vloei minimaal tydens sistolie (Hoffmann 1976). Alhoewel kompressiewe druk tydens diastolie klein is, is daar 'n soortgelyke druk-gradiënt vanaf subendokardiaal na epikardiaal wat vergroot met verhoging in voorlading.

ii) Autoregulatoriese weerstand:

Verandering in outoregulatoriese weerstand is die belangrikste meganisme waarop suurstof lewering aangepas kan word by suurstof aanvraag.

Die belangrikste faktor wat outoregulatoriese weerstand beheer is die metabolisme van die hart, maar spesifiek adenosien, die afbraak produk van hoë-energie fosfate.

Ander faktore van belang is endothelium relaxing factor (EDRF) (Foerstermann 1989), koolsuurgas spanning, waterstofione en prostaglandienes, en simpatiese neurale meganismes. Die belangrikste faktor is metaboliese aktiwiteit.

2.6.3 FAKTORE WAT MIOKARDIALE SUURSTOF VERBRUIK BEPAAL

Die suurstof verbruik van die hart word bepaal deur die som van die metaboliese prosesse van die miokardiale sel. Opsommend is die belangrikste bepalers van miokardiale suurstof verbruik as volg:

1. Linkerventrikel wandspanning: Die spanning wat gegenereer word in die LV is die mees sensitiewe indeks van miokardiale suurstof verbruik. Alternatiewelik kan die area onder die LV P/V-kurwe ook gebruik word (Suga 1981). Benewens die suurstof wat verbruik word vir isometriese kontrakisie, word bykomende suurstof verbruik vir die isotoniese fase van LV-kontrakisie.

Wandspanning word deur 'n matematiese formule as volg uitgedruk (afgelei uit La Place se wet):

$$\text{Stress} = \frac{(\text{Intraventrikulêre druk}) (\text{Intrakavitêre radius})}{\text{Ventrikel wanddikte}}$$

2. Inotrope staat van die miokardium: Inotropie is 'n onafhanklike bepalers van miokardiale suurstof verbruik, en met verhoging in inotropie vind verhoogde suurstof verbruik onafhanklik van die spanning wat opgewek word plaas (Graham 1968).
3. Hartspoed: Volgens sommige opvattinge veroorsaak tagikardie 'n toename in suurstofverbruik weens die toename in hartspoed per se en/of die Bowditch effek (d.i. die gepaardgaande positiewe inotrope effek van tagikardie) (Parmley 1976). Hierdie opvatting word egter nie ondersteun deur die bevindings van Coetzee, waar getoon is dat met 'n

toename in hartspoed die eind-diastoliese volume daal, en dus ook die diastoliese wandspanning en slagvolume. Beide hierdie faktore sal die miokardiale suurstof verbruik verminder. In die situasie van hartversaking neem die einddiastoliese volume wel toe tydens tagikardie, onder welke omstandighede die miokardiale suurstof verbruik sal toeneem (Coetzee 1985). Die Bowditch fenomeen is 'n argumenteerbare entiteit, en word nie deur alle outoriteite aanvaar nie (Coetzee 1985).

2.6.4. KORONÊRE VLOEI IN DIE TEENWOORDIGHEID VAN KORONÊRE ARTERIE STENOSE

Met 'n matige stenose van die koronere arterie vind geen verandering in vloei oor die stenose plaas nie. Die verhouding tussen die val in druk oor die stenose en toename in vloei is liniêr, en weerstand bly konstant as vloei toeneem (Mates 1978). Met toename in stenose (80%) is die val in druk oor die stenose groter by alle vlakke van vloei, en die verband tussen druk afname en toename in vloei logaritmiërs vir toenemende grade van stenose. Weerstand neem dus nonliniêr toe as vloei of die graad van stenose toeneem.

Om hierdie kenmerke van koronêre vloei in perspektief te stel, moet die rol wat koronêre reserwe speel beskou word. Koronêre reserwe verwys na die vermoë van die koronêre vate om koronêre vloei te vermeerder sonder dat die invloei druk (aorta druk) verander (Klocke 1985). Hierdie vermeerdering in koronêre vloei behels die veelvoudige vermindering in koronêre weerstand d.m.v. vasodilasie. Fig. 2.13 toon dat soos die graad van koronêre stenose (uitgedruk as persentasie) toeneem, vloei gehandhaaf word tot by koronêre stenose van 85%, omdat koronêre reserwe kompenseer.

By grade van konstriksie bo 85% kan geen kompensasie meer plaasvind nie, en veroorsaak klein inkrementele toename in konstriksie 'n groot afname in vloei.

2.6.5. METABOLIESE VERANDERINGS TYDENS MIOKARDIALE ISGEMIE, MET BETREKKING TOT LAKTAAT

Laktaat is die eind-produk van anerobe gliholiese, en word deur die miokardium as energie substaat gebruik onder normale omstandighede. Tydens hierdie proses word laktaat verander na piruvaat, wat oksidatief dekarboksileer word na asetiel ko-ensiem A, en dan in die Krebs-siklus intree (Camici 1989).

Miokardiale laktaat produksie word beskou as 'n parameter van isgemie (Owen 1970) en die styging daarvan is die gevolg van die staking van intrede van laktaat in die Krebs-siklus sekondêr die staking in oksidatiewe metabolisme. 'n Tweede rede vir styging van miokardiale laktaat tydens isgemie is die verminderde afvoer daarvan in die veneuse bloed.

Wanneer miokardiale laktaat produksie bepaal word met radio-isotoop metodes, kan getoon word dat laktaat normaalweg deur die miokardium geproduseer word in die afwesigheid van isgemie (Gertz 1981).

Met gradeerde koronêre konstriksie het Guth getoon dat in die oop-hart varkmodel onder narkose 'n betekenisvolle omgekeerde verhouding bestaan vir die verhouding tussen regionale miokardiale laktaat vrystelling en regionale sub-endokardiale vloei (Guth 1990).

Coetzee het getoon dat die vermindering van koronêre bloedvloeï van 81.48 na 56.94 ml/min/100g miokardiale weefsel nie gepaard gaan met regionale laktaatproduksie nie. Met verdere vermindering van koronêre vloeï na 39.84 ml/min/100g is daar 'n betekenisvolle toename in laktaat produksie (Coetzee 1991).

Die styging van laktaat produksie het 'n temporale patroon (Stowe 1978). Stowe toon dat hoe erger die graad van koronêre vloeï inkorting, hoe meer laktaat word produseer. Na die verloop van 60 minute van volgehoue isgemie keer die laktaatwaardes terug na aanvanklike kontrole waardes. 'n Verdere belangrike observasie van Stowe is dat laktaatproduksie parallel toeneem met afname in meganiese funksionering van die hart met toemende inkorting van koronere vloeï.

Uit hierdie gegewens is duidelik dat laktaat produksie nie 'n vroeë parameter van isgemie is nie, maar dat laktaat betekenisvol styg met isgemie van die miokardium.

2.6 MIOKARDIALE ISGEMIE EN DIE DRUK-LENGTE (P/L) VERBAND

2.6.1 DIE DRUK-LENGTE VERBAND EN DIASTOLIESE DISFUNKSIE TYDENS MIOKARDIALE ISGEMIE

Miokardiale isgemie word gekenmerk deur spesifieke veranderings in segmentele kontraktiliteit, en die aard en omvang van hierdie veranderings reflekteer die graad van isgemie (Wyatt 1975, Forrester 1976). Diastoliese veranderings in segmentele funksie tree vroeër op as kontraktiele disfunksie, en word gekenmerk deur afwykings van die fase van isovolemiese verslapping. (Serizawa 1981, Weisfeldt 1974, Hess 1983): Die tydskonstante van LV druk-afname tydens isovolemiese verslapping neem toe (Weis 1976, Kumada 1982).

Die tempo waarteen koronêre okklusie veroorsaak word in die eksperimentele situasie beïnvloed die aard van die isovolmiese verslapping soos gereflekteer deur die P/L lus (Doyle 1987). Met abrupte okklusie van die koronêre arterie vind 'n bulting plaas gedurende die isovolemiese verslappingsfase (m.a.w. spiervesel verlenging), terwyl met geleidelike okklusie die P/Llus vroeë sistoliese verlenging en post-sistoliese verkorting toon (Doyle 1987) (Fig. 2.14). Die verlenging tydens sistolie is waarskynlik te wyte aan 'n rekkings effek van die aanliggende normale miokardium op die diskinetiese segment (Forrester 1976, Foëx 1988).

Die post-sistoliese verkorting (PSS) is die gevolg van beide passiewe faktore (dit is die elastiese terugslag van die isgemie vesels), en 'n aktiewe proses van vertraagde verkorting wat na die sluiting van die aortaklep voortduur (Brown 1987, Takayama 1988).

Forrester het vier morfologiese patrone beskryf wat LV kontraktiele veranderings kenmerk tydens geleidelike inkorting van vloei. Die eerste toon verlenging tydens isovolemiese kontrakisie en isovolemiese verslapping. Hierdie is die vroegste fase van verandering, en stem ooreen met die beshrywing van Doyle (Doyle 1987). Die rede dat Forrester nie PSS beskryf het nie, is waarskynlik te wyte aan die gebruik van kwik-in-silastiese lengte meters, (in teenstelling met die sonometriese metode wat Doyle gebruik het) wat beteken dat Forrester epikardiale funksie beskryf het in teenstelling met endokardiale funksie.

Coetzee het getoon dat PSS normaalweg in die miokardium waargeneem kan word, dat veranderinge in die PSS 'n reduksie in koronêre vloei weerspieël, en dat 'n 10% vermeerdering in PSS van 'n bepaalde segment inkorting van koronêre vloei tot minstens die vlak van 'n kritiese stenose impliseer (Coetzee 1991).

In hierdie eksperiment is PSS gebruik om te bepaal wanneer die graad van koronêre konstrikasie genoegdoende was om vloei inkorting te veroorsaak. Uit bg. is duidelik dat die toename in PSS 'n betroubare metode is van sodanige vloei inkorting.

2.6.2 DRUK-LENGTE VERBAND EN SISTOLIESE DISFUKSIE VAN DIE ISGEMIE MIOKARDIUM

Die 2de, 3de en 4de patrone soos beskryf deur Forrester karakterisier sistoliese disfunksie (Fig. 2.15):

Patroon 2: Afname in verkorting gepaard met afname in die ontwikkeling van maksimale krag deur die segment.

Patroon 3: Passiewe strekking tydens sistolie en toename in rustende diastoliese lengte en minimale verkorting tydens sistolie.

Patroon 4: Verlenging van spiervesel tydens sistolie en ontstaan van kloksgewyse beskryfde P/Llus. Alle veranderings van die lus op hierdie stadium is passief en die gevolg van rekking a.g.v. die aanliggende weefsel. Geen aktiewe verkorting vind meer plaas nie.

2.6.3 ISGEMIE EN E_{es}

Min is bekend oor die effek van regionale isgemie op E_{es} . Aversano het getoon dat erge isgemie die snypunt op die volume as na regs verskuif (Aversano 1986). Die effek van toenemende grade van regionale isgemie op die helling en die x-as snypunt in die intakte oop-hart isgemiese honde model onder narkose is onlangs deur Victory beskryf (Victory 1991). Vier grade van koronêre vloei-inkorting is veroorsaak:

(1) Kritiese konstriksie, (2) post-sistoliese verkorting sonder verlies van sistoliese funksie, (3) hipokinesie (vermindering in sistoliese funksie) en (4) okklusie.

Met kritiese konstriksie, waar sistoliese funksie nog nie aangetas is nie, bly die volume-as snypunt en die helling van Ees onveranderd t.o.v. kontrole (Fig. 2.16).

'n Verskuiwing van die volume-as snypunt na regs, asook 'n toename in die helling van Ees vind plaas met koronêre vloei-inkorting wat hipokinesie (verlies van sistoliese funksie) veroorsaak, en totale okklusie. Die toename in Ees met hoër grade van koronêre vloei-inkorting kan nie geïnterpreteer word as weerspieëling van toename in kontraktiliteit nie. Hierdie toename is paradoksaal, en verteenwoordig waarskynlik 'n verhoogde weerstand teen rekking tydens verhoogde nalading: Isgemiese miokardiale weefsel toon verhoogde styfheid en inkorting van sistoliese verkorting. Die eindsistoliese druk-lengte verhouding word dus grotendeels bepaal deur die gegenereerde druk in die ventrikel, en die weerstand van die isgemiese weefsel teen die nalading.

Die gebruik van Ees om regionale kontraktiliteit te meet met die toediening van middels wat hipokinese veroorsaak word betwyfel. Die toediening van 'n kalsium-antagonis (Victory 1991), halotaan (Francis 1982) en lignokaïen intrakoronêr (Kaseda 1984) in toenemende konsentrasies veroorsaak nie 'n merkbare afname in die helling van Ees nie, terwyl die vesellengte verleng. Met lignokaïen toediening van 5mg/min intrakoronêr het Kaseda 'n toename in Ees waargeneem, wat nie statisties betekenisvol was nie, maar wat wel relevant blyk te wees in die lig van Victory se studie. Die interpretasie van veranderinge van Ees in die situasie van hipokinetiese miokardium moet bg. feite in ag neem.

2.6.4 REGIONALE ISGEMIE EN DIE AREA ONDER DIE DRUK LENGTE KURWE

Die area onder die P/V-kurwe verteenwoordig die LVslagwerk, en op 'n sgl. wyse is die area onder die P/Lkurwe gebruik om slagwerk te meet in harte met isgemiese segmente (Tyberg 1974).

2.6.5 ISGEMIE EN DIE EFFEKTIEWE VERKORTINGSAREA

Die beskouing dat die hele area onder die kurwe sensitief is vir regionale miokardiale isgemie is in twyfel getrek deur Safwat, wat bevind het dat slegs met erge hipokinesie die totale area onder die P/L-lus met die graad van isgemie 'n verband het (Safwat 1991). Safwat en medewerkers beweer dat die individuele komponente van die P/L-lus, en spesifiek die effektiwe verkortings area, meer sensitief is vir isgemiese veranderinge.

Met verskuiwing van die P/L-lus na regs kan die area onder die P/L-lus in drie segmente opgedeel word (Fig. 2.17). Die effektiwe verhortingsarea word as volg afgebaken: horisontaal is die grense van die P/L-lus; vertikaal is die grense die lyn getrek deur die einddiastoliese P/L-punt regs en die eind-sistoliese P/Lpunt links. Die konsep agter hulle redenasie is as volg: As die area van die P/L-verband wat effektiw bydra tot ejeksie beskou word as verteenwoordigend van die segmentele kontraksie, slegs die middelste gedeelte van Fig. 2.17 bydra tot pompfunksie en meer verteenwoordigend sal wees van ingekorte sistoliese funksie in die isgemiese segment.

Hulle kon aantoon dat toenemende grade van isgemie 'n veel meer uitgesproke effek op die effektiwe verkortingsare het as op die totale lus-area, en bevestig dat selfs met ernstige isgemie in kleiner gebied van die

miokardium, globale indekse soos sistoliese- en diastoliese bloeddruk en linkerventrikulêre dp/dt nie verander nie. 'n Verdere belangrike observasie is die effek van nalading op die effektiewe verkortingsarea en die post-sistoliese area: Met akute verhoging in nalading verklein die effektiewe verkortingsarea terwyl die post-sistoliese verkortingsare vergroot - hierdie observasie dui op toenemende oneffektiewe werk wat verrig word deur die isgemiese miokard tydens verhoogde nalading.

HOOFSTUK 3

3. EKSPERIMENTELE TEGNIEKE EN PROTOKOL

3.1 METODEDES

Die studie is goedgekeur deur die Etiese Komitee van die Mediese Skool van die Universiteit van Stellenbosch. Diere is versorg in ooreenstemming met riglyne soos neergelê deur die Universiteit van Stellenbosch sowel as nasionale riglyne.

Dertien varke (20-30 kg) is gebruik in hierdie eksperiment. Ketamien (Ketalar) 10 mg per kg is intramuskulêr toegedien voordat die diere in 'n geslote mobiele hok getranspoteer is vanaf die dierebewaarkamer na die laboratorium waar die eksperimente uitgevoer is. Chirurgiese narkose is induseer met thiopentoon (10 mg/kg). 'n Tracheostomie is uitgevoer en die longe is meganies geventileer teen 'n frekwensie van 8 asemhalings per minuut met 50% suurstof en stikstof. Deur verstelling van die gety volume is die PaCO_2 tussen 4,6 en 5,0 kPa gehou. Instandhoudingsnarkose vir die duur van chirurgie is verkry met 1,0% halotaan verdamp vanaf 'n gekalibreerde verdamper (Drägerwerk). Spierverslapping is teweeggebring deur die toediening van pankuronium (0,1 mg/kg) en volgehou vir die duur van die eksperiment teen 'n konstante infusie (0,1 mg/kg per uur). Normale fisiologiese soutoplossing (5 ml/kg per uur) is geïnfuseer, en die bloedtemperatuur is tussen 36,4 en 37,3°C gehou met 'n ondertafel verhittingsapparaat.

Die punt van 'n nie-vervormbare 16-kanule is deur die interne karotis arterie ingeplaas tot in die proksimale aorta, ongeveer 1 cm vanaf die aortaklep. Die kanule is verbind aan 'n drukomsetter (Statham) vir meting van die aortadruk. 'n Pulmonale arterie kateter (Edwards Laboratories) is vanaf die eksterne jugulêre vene ingeplaas tot in die hoofpulmonale arterie. Dekstrose 5% (5 ml) by 'n temperatuur van 4°C is manueel ingespuut deur die proksimale kateter inlaatpunt en 'n kardiaal omsetrekenaar (Mansfield 9530) is gebruik vir die berekening van die kardiaal omset (KO). Metings is in triplikaat gedoen en KO is op verskillende tye van die respiratoriese siklus bepaal. Die koëffisiënt van variasie vir 150 vorige bepalings in hierdie laboratorium was 2,9% (Coetzee 1990).

'n Arteriële afsluitingskateter met ballon aan die punt (Fogarty 8/14, Edward Laboratories) is ingeplaas deur die femorale arterie met die ballon geposisioneer tussen die aortaboog en die diafragma. Dit is gebruik om kortstondige stygings in die proksimale aorta en linker ventrikulêre (LV) druk te veroorsaak vir die meting van die verskeie eindsistoliese druk-lengte punte.

'n Linker torakotomie is uitgevoer en die perikardium is oopgemaak. Die hart is gesuspendeer in die perikardium sonder obstruksie van die veneuse invloed in die atria. 'n Kort lae-vervormbare 16-kannule is deur die apeks ingeplaas in die linker ventrikel (LV) en verbind aan 'n drukomsetter (Statham) vir aanhoudende monitering van LV intraventrikulêre sistoliese en eind-diastoliese druk (LVEDP). Linker ventrikulêre eind-sistoliese druk (Pes), gedefinieër as die linker ventrikulêre druk ten tye van die maksimale linker ventrikel druk-lengte verhouding, is bepaal. Die anterior kardiaal vene en linker sirkumfleks vene is gekanuliseer met die doel om veneuse monsters vanuit die dreineringsgebied van die linker afdalende koronêre arterie (LAD) en linker sirkumfleks arterie (LX) respektiewelik te neem vir bepaling van veneuse bloedgaswaardes en laktaat.

Twee paar piezo-elektriese kristalle is ingeplaas in die linker ventrikel subendokardium vir die bepaling van regionale miokardiale funksie van die linker ventrikel (Bugge-Aspenheim 1969). Een paar van die kristalle is posisioneer in 'n area voorsien deur die LX koronêre arterie vir kontrolewaardes en die ander is ingeplaas in die apeks van die linker ventrikel in 'n gebied soos voorsien deur die LAD (Fig. 3.1). Seine vanaf hierdie kristalle is geprosesseer (Ultrasonic Dimension System, Schuessler en Vennote) en die maksimum en minimum regionale vesellengte (L_{max} en L_{min}), sistoliese verkorting (dL), en genormaliseerde sistoliese verkorting ($dL\% = dL/L_{max} \times 100$) is bereken.

Die maksimale regionale vesellengte is gemeet op die tydstip van die skerp toename van LV druk en L_{min} is gemeet op die tydstip van aortaklepsluiting. Post-sistoliese verkorting is gedefinieer as dié sistoliese verkorting wat plaasgevind het na aortaklep sluiting, en uitgedruk as 'n persentasie van die totale gemete regionale verkorting (Fig. 3.2) (Dyke 1975, Brown 1987, Takayama 1988).

Die LAD koronêre arterie is vry gedissekteer vanaf die omliggende miokardium, ongeveer halfpad tussen die basis en apeks van die hart (Fig.3.1). 'n 3-0 swartsy lus is om die arterie geplaas en verbind aan 'n mikrometer wat gebruik is om die arterie te vernou. 'n Gefikseerde koronêre stenose is teweeggebring deur die graad van konstriksie elke 5 minute te vermeerder en die posisie op die mikrometer, waarby sistoliese verkorting verminder het, vas te stel. Hierdie posisie is op die mikrometer aangeteken en die konstriksie is verslap. Na 'n verdere 5 minute is die mikrometer weer aangedraai tot op 'n punt ietwat minder as die posisie wat vantevore waargeneem is om owerste rustende miokardiale disfunksie te veroorsaak.

Deur die herhaling van hierdie prosedure kon 'n punt geïdentifiseer word waarby kritiese LAD arterie stenose veroorsaak is sonder om sistoliese regionale disfunksie te veroorsaak (Fig. 3.3) (Coetzee e.a., 1991). Die sensitiwiteit van die mikrometer is van so 'n aard dat klein inkremente in die mikrometer verstelling op hierdie punt disfunksie sou veroorsaak. Hierdie metode is bewys om by die omvang van konstriksie soos beskryf 'n inkorting van koronêre bloedvloeï van ongeveer 40% van basiswaarde te veroorsaak (Coetzee e.a., 1984).

Linker ventrikulêre druk- en regionale lengte veranderinge is gekombineer op 'n ossiloskoop (Tektronix) en die druklengte lusse is voortdurend geobserveer (Fig. 3.4). Data is direk afgeneem en gestoor op 'n sagteskyf d.m.v. mikrorekenaar wat steekproewe neem teen 200 Hz vir 5 sekondes. Metings is gedoen 10 sekondes nadat die verbinding met die ventilator onderbreek is (zero lugwegdruk). Kalibrasie van die omsetters is uitgevoer voor en tydens die eksperimente, die nul posisie is geneem as die vlak van die linker ventrikel apeks.

Arteriële en veneuse bloedgas metings is op vooraf bepaalde tye gedoen (IL 282 Co-Oximeter, IL 613 Blood Gas Analyzer, Instrumentations Laboratories).

3.2 BEREKENINGS

Gemiddelde arteriële druk (MAP) is deur die rekenaar bereken vanaf die area onder die aortadrukmeting. Die hartspoed (HR) is gemeet vanaf die LV druk bepalings. Regional miokardiale kontraktiliteit is gemeet met behulp van die eind-sistoliese druk-lengte verhouding (Ees) (Kaseda 1984; Kaseda 1985).

Die eind-sistoliese druk-lengte verhouding is verkry deur die gedeeltelike okklusie van die aorta tydens 7-10 hartslae met behulp van die okklusie ballonkateter.

Met die LV druktoename met elke opeenvolgende slag het die rekenaar op 'n deurlopende basis vanaf die aanvang van sistolie die druk-lengte verhouding vir elke individuele slag bereken. Die maksimale druk-lengte verhouding vir elke slag is bereken en hierdie druk en lengte punte is onderwerp aan liniêre regressie analise. Die helling van hierdie regressie is gedefinieer as die Ees. Die lengte (x-as) afsnypunt van Ees is afgekort as D_0 (mm).

Regionale miokardiale werk (SW, mmHg.mm) is verkry deur integrasie van die area onder die druk-lengte lus. dp/dt maks is bereken deur die rekenaar vanaf die linker ventrikel druksein.

Die effektiewe verkortingsarea (Safwat 1991) is bereken deur area van die druk-lengte lus te bereken wat afgebaken word deur die volgende grense van die druk-volume lus: links vertikaal die lyn wat loodreg deur die d punt verloop, regs vertikaal die lyn wat loodreg deur die b punt verloop, horisontaal die lyne a-b en c-d (Fig. 2.17). Die waarde is uitgedruk in mmHg.mm.

Die persentasie verandering in effektiewe verkortingsarea is bereken met die effektiewe verkortingsarea van die kontrole waarde (stap 1) as 100% vir die vergelyking van stap 1 met stap 2; en die effektiewe verkortingsarea van stap 2 as 100% waarde vir die vergelyking van stap 2 met stap 4. Op 'n soortgelyke wyse is die persentasie verandering in die end-diastoliese druk (pdf) en die helling van diastoliese vulling (df) bereken.

Die effektiewe arteriële elastansie (E_a) is die helling van die arteriële eind-sistoliese druk-slagvolume verhouding. Dit karakteriseer die arteriële impedansie en sluit die invloed van hartspoed in m.b.t. duur van uitwerp (t_s) en arteriële diastolie (t_d). E_a word bereken m.b.v. die vergelyking (Sunagawa 1985):

$$E_a = (R_0 + R_p) / [t_s + \tau(1 - \exp^{-t_d/\tau})]$$

3.3 BLOEDBEPALINGS

Bloedlaktatbepalings is gedoen op sistemiese arteriële bloed, asook veneuse bloed vir die dreinasiegebied van die LAD en LX arteries (Lactate Analyzer 23L, Yellow Springs Instruments). Bloedmonsters vir die bepaling van serum-lignokaïen vlakke is uit die arteriële lyn vanuit die aortaboog geneem. Monster is afgeswaai en die serum is by -4°C bewaar, totdat almal gesamentlik ontleed is vir serum-lignokaïenvlakke met 'n kommersieël beskikbare immuno-assay metode (Syva-Los Angeles).

3.4 EKSPERIMENTELE PROTOKOL

Na voltooiing van chirurgie is die halotaan konsentrasie verminder na 0,5%. Dertig minute is toegelaat vir stabilisering voordat eksperimentering begin het, en geen chirurgie is uitgevoer of is die diere op enige aard versteur nadat die halotaan gereduseer is tot 0,5% nie.

Nadat basislynmetings gedoen is, is die stenose van die LAD arterie veroorsaak waarna bogenoemde metings en bloedbepalings weer herhaal is (na 5 min). Daarna is lignokaïen in 'n bolusdosering van 1 mg/kg en 4 mg/kg intraveneus deur die sentraal veneuse druk inlaat van die pulmonale arterie

kateter oor 10 sekondes toegedien. 'n Periode van 10 minute tussen die toedienings van die bolusdosering is toegelaat. Hemodinamiese metings, bloedgas- en laktaatbepalings is 60 sekondes na toediening van die lignokaïen gedoen. Terselfdertyd is bloed vir die bepaling van serum lignokaïenvlakke geneem. Die verskillende stappe van die protokol was dus:

1. kontrole (voor konstriksie).
2. konstriksie (na applisering van die konstriksie).
3. Lae dosis lignokaïen (1 mg/kg).
4. Hoë dosis lignokaïen (4 mg/kg).

3.5 STATISTIESE ANALIESE

Resultate is verwerk met die gepaarde Studente t-toets. Die Bonferroni kriterium (Fleiss 1986) is toegepas. Vir die vergelyking van minder as 0,05 as betekenisvol beskou. Vir die vergelyking van data van stap 1 met stap 2 is 'n waarskynlikheid (p-waarde) van minder as 0,05 as betekenisvol beskou. Vir die vergelyking van stap 2 met stap 3, en stap 2 met stap 4 is 'n waarskynlikheid van minder as 0,02 as statisties betekenisvol aanvaar. Korrelasie is gedoen met die metode van minimum kwadrate en 'n p waarde van 0,05 is as betekenisvol beskou.

HOOFSTUK 4

4.0 RESULTATE

Die waardes wat aangegee word in die bespreking, tabelle of figure is die gemiddelde waardes, 1 SD en 1 SE van 13 varke.

4.1 ALGEMEEN

Algemene metaboliese waardes van 13 varke vir die stappe van die eksperiment word getoon in Tabel 1.

Die stappe van die eksperiment was as volg:

- | | |
|--------|---|
| Stap 1 | Kontrole bepaling. |
| Stap 2 | Veroorsaking van isemie van die LAD-segment. |
| Stap 3 | Bolus toediening van lignokaïne in dosis van 1 mg/kg. |
| Stap 4 | Bolus toediening van lignokaïne in dosis van 4mg/kg. |

4.2 GLOBALE HARTFUNKSIE

4.2.1 ALGEMENE HEMODINAMIKA EN POMPFUNKSIE (Tabel 2)

Daar was geen statisties betekenisvolle verandering in hartspoed, gemiddelde bloeddruk, slagvolume of dp/dt aangetoon met veroorsaking van isemie of toediening van lignokaïne in beide 'n hoë of lae dosis nie. Kardiale omset (KO) het 'n geringe daling getoon vir alle stappe van die eksperiment, maar

	pO ₂ (kPa)	pCO ₂ (kPa)	pH
STAP 1	28.45	4.46	7.45
	3.95	0.56	0.05
	1.10	0.16	0.01
STAP 2	28.47	4.32	7.46
	4.05	0.49	0.04
	1.12	0.14	0.01
STAP 3	27.83	4.60	7.45
	3.51	0.52	0.04
	0.97	0.14	0.01
STAP 4	26.75	4.80	7.45
	4.68	0.57	0.06
	1.48	0.18	0.02

TABEL 1:

Algemene metaboliese parameters van 13 varke.
 Waardes word gegee as gemiddelde, 1 standaard-
 deviasie (SD) en 1 standaard fout (SE) van die
 gemiddelde.

Stap 1 = Kontrole

Stap 2 = Konstriksie van LAD.

Stap 3 = Lae dosis lignokaïen

Stap 3 = Hoë dosis lignokaïen

	map (kPa)	hr (slag/mln)	co (l/mln)	sv (ml)	dpdt (mmHg/sek)	pdf (mmHg)	ea (mmHg/mm)	rp (mmHg.sek/ml)
STAP 1	64.62	109.45	2.24	20.47	671.75	5.47	-40.00	2.01
	9.91	9.77	0.89	7.81	211.55	5.00	15.80	1.00
	2.75	2.71	0.25	2.16	58.67	1.39	4.38	0.33
STAP 2	62.22	108.05	2.16	20.10	792.92	7.42	-38.55	1.88
	9.46	11.76	0.96	8.67	667.46	4.47	19.93	0.72
	2.62	3.26	0.27	2.40	185.12	1.24	5.53	0.24
STAP 3	59.92	105.96	1.95	18.59	843.35	8.10	-39.16	2.39
	12.40	12.43	0.96	8.96	959.86	5.29	18.03	0.80
	3.44	3.45	0.27	2.48	266.22	1.47	5.00	0.27
STAP 4	62.45	101.11	1.86	18.52	649.45	10.36	-44.70	2.36
	7.89	12.71	0.91	8.96	326.52	5.33	28.06	0.31
	2.50	4.02	0.29	2.83	103.26	1.68	9.35	0.13

TABEL 2:

Parameters van globale hartfunksie vir 13 varke. Waardes word gegee as gemiddelde, 1 standaarddeviasie (SD) en 1 standaard fout (SE) van die gemiddelde.

map = gemiddelde arteriële druk

hr = hartspoed

co = kardiaale omset

sv = slagvolume

dpdt = tempo van styging van ontwikkelde druk

pdf = eind-diastoliese druk

ea = aorta elastansie

rp = perifere weerstand

Stap 1 = Kontrole

Stap 2 = Konstrikasie van LAD.

Stap 3 = Lae dosis lignokaïen

Stap 3 = Hoë dosis lignokaïen

statisties was hierdie daling nie betekenisvol nie. Ea, die effektiewe arteriële elastansie, was onveranderd vir alle stappe van die eksperiment. Die perifere weerstand (R_p) was ook deurgaans onveranderd vir alle stappe (Fig. 4.1 en 4.2).

4.2.2 EIND-DIASTOLIESE DRUK

Die absolute waardes van eind-diastoliese druk (Tabel 2) toon 'n styging in beide segmente nadat isgemie in die LAD-segment veroorsaak is wat nie statisties betekenisvol is nie, met konstante waardes vir die toediening van lignokaïen in hoë of lae dosis (Fig. 4.3). Wanneer hierdie waardes as persentasie toename bereken word, is die toename in end-diastoliese druk nadat isgemie in die LAD-segment veroorsaak is statisties betekenisvol ($p < 0.001$) (Tabel 5).

4.3 STREEKS HARTFUNKSIE (Tabel 3)

4.3.1 KONTRAKTILITEIT

Die eind-sistoliese druk-lengte verband (Ees) toon geen verandering in beide die LAD- en Lx-segment vir enige van die stappe nie (Fig. 4.4). Do, die afsnit van die helling van Ees op die x-as, toon geen statisties betekenisvolle verskuiwing nie (Fig. 4.4).

4.3.2 SISTOLIESE FUNKSIE

Streeks spierverkorting ($dl\%$) genormaliseer vir die maksimum lengte aan die einde van diastolie verander nie in die LAD- of Lx-segment nadat isgemie in die LAD-segment veroorsaak is nie, en ook nie na die toediening van lignokaïen nie (Fig. 4.5).

LAD-SEGMENT:

STAP	Ees (mmHg/mm)	do (mm)	dl% (%)	area (mmHg.mm)	df (mmHg/mm)	dmax (mm)	%PSS (%)
STAP 1	28.12	8.07	16.94	91.43	3.49	12.38	17.15
	10.78	2.14	5.89	44.34	1.84	2.83	14.94
	2.99	0.59	1.63	13.37	0.51	0.79	4.14
STAP 2	31.96	9.52	15.23	80.43	4.42	13.35	42.79**
	13.90	1.75	2.57	31.63	2.14	2.78	16.18
	3.85	0.49	0.71	9.13	0.59	0.77	4.49
STAP 3	30.32	9.27	14.88	78.91	5.99	13.32	40.72
	16.50	2.04	3.25	37.84	6.13	2.68	17.53
	4.58	0.57	0.90	10.50	1.70	0.74	4.86
STAP 4	29.63	9.79	14.33	84.19	6.29	14.06	33.09
	17.30	1.44	3.63	35.06	6.59	2.62	15.97
	5.47	0.45	1.15	11.69	2.09	0.83	5.05

LX-SEGMENT:

STAP 1	34.46	8.94	14.27	82.72	5.43	12.46	10.83
	13.01	2.13	4.95	37.67	2.62	1.81	12.99
	3.61	0.59	1.37	10.87	0.73	0.50	3.60
STAP 2	29.55	9.67	13.80	84.56	8.95*	13.27	3.52
	36.45	2.03	6.97	32.73	4.80	2.26	7.55
	10.11	0.56	1.93	9.45	1.33	0.63	2.09
STAP 3	39.42	9.66	14.59	83.68	7.82	13.47	5.31
	18.45	2.39	5.81	50.86	6.09	2.29	11.71
	5.12	0.66	1.61	14.68	1.69	0.64	3.25
STAP 4	36.52	9.52	14.01	81.32	8.08	13.58	6.89
	16.64	1.97	4.88	28.78	4.42	2.09	9.06
	5.55	0.66	1.54	9.59	1.40	0.66	2.87

TABEL 3:

Parameters van regionale funksie van die LAD- en Lx-segment vir 13 varke.

Waardes word gegee as gemiddelde, 1 standaarddeviasie (SD) en 1 standaard fout (SE) van die gemiddelde.

Ees = helling van eind-sistoliese druk-lengte verhouding

do = snypunt van Ees met die volume-as

dl% = persentasie verkorting tydens sistolie

df = toename in diastoliese druk tydens vulling

dmax = maksimale vesellengte aan einde van diastolie

%PSS = persentasie poot-sistoliese verkorting

Stap 1 = Kontrole

Stap 2 = Konstrikasie van LAD.

Stap 3 = Lae dosis lignokaïen

Stap 3 = Hoë dosis lignokaïen

* = $p < 0.05$, vir die vergelyking van Stap 1 en Stap 2.** = $p < 0.001$, vir die vergelyking van Stap 1 en Stap 2.

4.3.3 DIASTOLIESE FUNKSIE

4.3.3.1 D_{MAX}

D_{max} (maksimale vesellengte aan die einde van diastolie) toon 'n geringe toename in waarde nadat isgemie in die LAD-segment veroorsaak is wat nie statisties betekenisvol is nie, met konstante waardes vir die verdere stappe in beide segmente (Fig. 4.6).

4.3.3.2 DF

Die helling van diastoliese vulling (df) toon 'n toename in beide die LAD- en LX- segment nadat isgemie in die LAD-segment veroorsaak is (Fig. 4.7). Die verandering in die absolute waardes in die LAD-segment is gering en nie statisties betekenisvol nie.

Die verandering in die absolute waardes in die Lx-segment is meer uitgesproke, en die styging van stap 1 na stap 2 is wel betekenisvol op die $p < 0.05$ vlak. Vir stap 3 en 4 vind geen verdere betekenisvolle verandering vir die absolute waardes plaas nie. Wanneer hierdie waardes as persentasie toename bereken word, is die toename in df in beide die LAD- en LX-segment betekenisvol ($p < 0.05$) (Tabel 4).

4.3.3.3 POST-SISTOLIESE VERKORTING(PSS)

Die PSS toename in die LAD-segment vanaf kontrole tot veroorsaking van isgemie, was statisties betekenisvol ($p < 0.001$) (Fig. 4.8). Geen verdere betekenisvolle verandering het in stap 3 en 4 ingetree in die isgemiese segment of in die Lx-segment nie.

4.3.4 MIOKARDIALE WERK

Die area onder die druk-lengte lus (as indirekte indeks van streekswerk) vir die isgemiese en nie-isgemiese area toon geen verandering nie. Die persentasie afname in die effektiewe verkortingarea van die LAD-segment (Tabel 4) is statisties betekenisvol ($p < 0.001$) (Fig. 4.9).

4.4 MIOKARDIALE SUURSTOFVERBRUIK EN METABOLISME (Tabel 5)

4.4.1 MIOKARDIALE GASWISSELING

4.4.1.1 PvO₂

Die daling in PvO₂ van die LAD-segment met veroorsaking van isgemie was statisties betekenisvol op die $p < 0.05$ vlak. Geen verandering in suurstofspanning is aangetoon in die Lx-segment nie en die sistemiese arteriële PO₂ was vir alle stappe konstant (Fig. 4.10).

4.4.1.2 LAKTAAT-METABOLISME

Die LAD-segment toon laktaat ekstraksie by kontrole stap wat verander na laktaat produksie na isgemie in die LAD-segment veroorsaak is, maar geen statisties betekenisvolle verandering kon vasgestel word nie. Na die aanvanklike styging in laktaat het geen verdere verandering in laktaat-vlakke plaasgevind nie. Laktaat metabolisme in die nie-isgemiese segment was deurgaans onveranderd (Fig. 4.11). Wanneer laktaat ekstraksie korreleer word met lignokaïen vlakke, kan geen korrelasie aangetoon word nie. Vir die korrelasie is liniêre regressie gebruik ($y = mx + c$). Die waarde van die helling $m = -4.66$. Die snypunt op die Y-as is -13.58 . Beide waardes se p-waarde is 0.17 . Die korrelasie koëffisiënt is -0.302 , en R is 9.17% .

STAP	GBALAAL: pdf% (%)	LAD-SEGMENT: Ef.area (%)	df%	LX-SEGMENT: df%
	181.24**	66.84**	147.41*	183.32*
ISGEMIE	93.33	22.29	67.39	93.86
	26.94	6.18	19.45	3.129
LAE DOSIS	95.64	91.44	118.06	94.49
LIGNOKAIEN	21.38	40.57	63.56	48.68
	6.17	11.25	18.35	16.23
HOE DOSIS	98.57	98.06	-96.11	86.03
LIGNOKAIEN	23.24	92.05	16.45	30.08
	7.75	29.11	5.82	10.03

TABEL 4:

Persentasie verandering in parameters van diastoliese funksie. Vir isgemie is die kontrole waarde van vergelyking die verwysingswaarde vir beide lae en hoë dosis lignokaïen is die waarde nadat die konstriksie aan die LAD aangebring is die verwysingswaarde.

Ef.area = Effektiewe verkortingsarea

df = Verandering in diastoliese druk tydens vulling

pdf = Eind-diastoliese druk

* = $p < 0.05$

** = $p < 0.02$

STAP	LAD-SEGMENT:		LX-SEGMENT:	
	Laktaat (mmol/l)	PO2 (kPa)	Laktaat (mmol/l)	PO2 (kPa)
STAP 1	7.15	3.38	7.71	3.67
	7.48	0.44	11.75	0.82
	2.65	0.12	4.16	0.23
STAP 2	-6.44	2.93*	7.87	3.44
	22.56	0.49	22.24	0.84
	7.98	0.14	7.86	1.61
STAP 3	-30.90	2.98	6.80	3.34
	33.49	0.63	15.81	0.63
	11.84	0.18	5.59	0.17
STAP 4	-34.24	2.96	2.48	3.37
	38.03	0.27	16.51	0.73
	15.53	0.09	6.74	0.23

TABEL 5:

Metaboliese parameters van streeksfunksie vir 13 varke.

Waardes word gegee as gemiddelde, 1 standaarddeviasie (SD)

en 1 standaard fout (SE) van die gemiddelde.

Stap 1 = Kontrole

Stap 2 = Konstrikasie van LAD.

Stap 3 = Lae dosis lignokaïen

Stap 3 = Hoë dosis lignokaïen

* = $p < 0.05$, vir vergelyking van Stap 1 en Stap 2.

4.5 LIGNOKAIEN VLAKKE (Tabel 6)

Die verskil in die toename van die lignokaïen vlak toegedien as 1mg/kg bolus dosering en as 4mg/kg bolus dosering was statisties betekenisvol ($p < 0.001$) (Fig. 4.12). Die gemiddelde waarde vir stap 3 was 1.67ug/ml en vir stap 4 was dit 5.51ug/ml. Lg. waarde lê ietwat bokant die boonste aanvaarde terapeutiese vlak van 4ug/ml vir lignokaïen soos in kliniese gebruik.

STAP 1	STAP 2	STAP 3	STAP 4
O	O	1.67	5.51 ^{**}
O	O	0.74	1.20
O	O	0.20	0.38

TABEL 6:

Serum-lignokaïen vlak vir 13 varke.

Waardes word gegee as gemiddelde, 1 standaard-deviasie (SD) en 1 standaard fout (SE) van die gemiddelde.

Stap 1 = Kontrole

Stap 2 = Konstrikasie van LAD.

Stap 3 = Lae dosis lignokaïen

Stap 3 = Hoë dosis lignokaïen

^{**} = $p < 0.02$

HOOFSTUK 5

5.0 BESPREKING VAN RESULTATE

5.1. MIOKARDIALE ISGEMIE

Die eerste vraag wat beantwoord moet word is of daar geslaag is om isgemie in die LAD-segment te veroorsaak. Miokardiale isgemie is onder die volgende aspekte beskou om die graad van isgemie te evalueer:

5.1.1 REGIONALE FUNKSIE

5.1.1.2 DIASTOLIESE DISFUNKSIE

Diastoliese disfunksie word aanvaar om 'n vroeë merker van miokardiale isgemie te wees (Theroux 1974, Wyatt 1975). Op regionale vlak word vroeë isgemie gekenmerk deur 'n verkorting van vesellengte tydens isovolemiese verslapping - genoem post-sistoliese verkorting (PSS) (Brown 1987). In hierdie eksperiment was die toename in PSS in die LAD-segment statisties betekenisvol ($p < 0.001$). As die toename in PSS vanaf 17.15% 14.94 na 42.79% 16.18 vergelyk word met die waardes soos verkry deur Coetzee, waar die verband tussen PSS en miokardiale oksigenasie bestudeer is (Coetzee 1991), beteken dit dat die koronêre vloei na die gebied waar die meting uitgevoer is met ten minste 50% verminder het. Die waardes van bg. studie kan na my eksperiment ekstrapoleer word, omdat die vlak waarop die koronêre konstriksie aangebring is (2 cm onder die oorsprong van die linker koronêre arterie vanaf die aorta) ooreenstem. Op grond van die verlenging van die PSS kan met sekerheid aanvaar word dat 'n betekenisvolle graad van koronêre vernouing veroorsaak is.

5.1.1.2 SISTOLIESE DISFUNKSIE

Geen sistoliese disfunksie kon aangetoon word in die LAD-segment nadat konstriksie aangebring is nie - dl% en die area onder die druk-lengte lus het beide konstant gebly. Hierdie waarneming verander nie die geldigheid van die argument dat die segment isgemies was nie - sistoliese disfunksie tree later as diastoliese disfunksie op by 'n erger graad van isgemie van die betrokke segment (Forrester 1976). Volgens Forrester word die verloop van veranderings in sistoliese disfunksie gekenmerk deur vier stadia:

(1) dissinkronie, gekenmerk deur sistoliese verlenging tydens isovolemiese kontraksie (2) hipokinese, gekenmerk deur verminderde sistoliese verkorting (3) akinese, gekenmerk deur verlengde diastoliese lengte met geen verkorting tydens sistolie en (4) paradoksale sistoliese ekspansie gekenmerk deur 'n druklengte kurwe wat kloksgewys beweeg. Wyatt het bewys dat stadium 2 veranderings sigbaar word by 'n vermindering in koronêre perfusie druk van 50% en 'n afname in koronêre vloei van 75%. Die feit dat geen veranderinge in dl% plaasgevind het in my eksperiment nie beteken slegs dat die graad van koronêre konstriksie nie genoeg was om sistoliese disfunksie te veroorsaak nie. Nog 'n moontlikheid is dat die ultrasoniese kristalle nie optimaal in die sub-endokardiale gebied ingeplaas was nie maar eerder veranderinge in die mid- en epikardiale vesels weerspieël het.

5.1.3 LAKTAAT METABOLISME

Die laktaat metabolisme van die isgemiese segment het verander van laktaat ekstraksie van 7.15% 7.48 na laktaat produksie (ekstraksie waarde van -6.44 22.56) na aanbring van die konstriksie. Hierdie verandering was egter nie statisties betekenisvol nie. Dit verander nie die geldigheid van die vorige

afleiding dat die LAD-segment isgemies was nie. Ten eerste is die arterio-veneuse laktaat verskil soos bepaal met die gewone chemiese metode nie die mees akkurate metode om laktaat vrystelling te bestudeer nie, - Guth het getoon dat 'n isotoop metode sensitiewer is en dat laktaat produksie plaasvind by alle grade van isgemie selfs waar die arterio-veneuse laktaat verskil geen netto laktaat produksie aantoon nie (Guth 1990). Daarbenewens produseer sekere gebiede in die miokard laktaat terwyl ander dit opneem en metaboliseer. Meting van laktaat metabolisme m.b.v. die arterio-veneuse verskil gee slegs inligting aangaande die laktaat wat met die arteriële vloeïnkome en deur die veneuse uitvloeï die hart verlaat, maar slegs growwe inligting oor wat tussen die twee punte gebeur. Dit is egter tans die enigste praktiese uitvoerbare metode om laktaat metabolisme in vivo te bestudeer. In die bg. studie van Coetzee het 'n vermindering in koronêre vloeï tot 56ml/min/100g weefsel nie gepaard gegaan met laktaat produksie soos gemeet m.b.v. die chemiese metode nie - waardes van koronêre vloeï waarby Guth reeds laktaat produksie kon aantoon. Verder het Waters m.b.v. die chemiese laktaat ekstraksie metode soos gebruik in my eksperiment getoon dat laktaat produksie en terselfertyd segmentele disfunksie begin plaasvind as koronêre vloeï tot 48% van kontrole verminder het (Waters 1977). Tweedens moet in gedagte gehou word dat by erge grade van isgemie die miokard die opname van glukose onderdruk, en anerober metabolisme van glukose na laktaat dan verminder (Camici 1989). In hierdie eksperiment was die PSS se gemiddelde waarde 42.79% met SD van 16.19%, d.w.s. daar was PSS waardes wat hoog was en hoë-graadse koronêre vernouing impliseer. M.a.w. die konstriksie in hierdie eksperiment kon koronêre vloeï tot so 'n mate ingekort het dat glukose opname en die anerober metabolisme daarvan onderdruk is. In die lig hiervan is die vermindering in opname van laktaat net so betekenisvol as die produksie daarvan. In hierdie eksperiment het 4 van

die 8 diere waar laktaat bepaal is laktaat produksie getoon, en een 'n afname van laktaat opname - d.w.s. 5 van die 8 diere het 'n verandering in die patroon van hulle glukose metabolisme wat aanduidend van ontoreikende koronêre vloei is getoon. Aangesien laktaat produksie nie net anerobe glukose metabolisme weerspieël nie, maar ook dui op die ophoping van metaboliese afbraak produkte weens ontooreikende koronêre vloei word hierdie bevinding nog meer betekenisvol. Derdens moet in gedagte gehou word dat die kanule waarmee die bloed geneem is vir laktaat bepaling in 'n oppervlakkige epikardiale vene geplaas word wat ook bloed dreineer vanaf die epikardiale miokardium, en dus moontlik nie veranderinge in die subendokardium, waar die meeste verandering in laktaat matabolisme plasvind weerspieël nie. Vierdens is laktaat produksie in die isgemiese miokard 'n tyd-afhanklike proses wat met toenemende tydsverloop neig om na pre-isgemiese vlakke terug te keer oor die verloop van een uur (Stowe 1978). In hierdie eksperiment was die tydsverloop tussen die punt waar die isgemie veroorsaak is en die tydstip waar die veneuse laktaat bepaling gedoen is nie konstant nie, en dit kan die verklaring wees waarom sekere segmente wat duidelik die kenmerke van isgemie getoon het volgens die PSS nie 'n verhoogde laktaat produksie getoon het nie en die laktaat-styging nie eenvormig was nie. In die vyfde plek kan vetsuurmetabolisme die beoordeling van laktaat metabolisme vergemoeilik (Opie 1984). In die teenwoordigheid van hoë vlakke sirkulerende vetsure word glukose opname onderdruk. Aangesien die proefdiere in hierdie eksperiment almal vastend was vir 8 ure voor doen van die eksperiment, is dit onwaarskynlik dat hierdie faktor 'n rol gespeel het in die laktaat matabolisme.

Die veranderinge in die LAD-segment moet vergelyk word met die van die LX-segment. Statisties kon hier geen betekenisvolle verskil aangetoon word tussen die twee segmente nie, ten spyte van die feit dat laktaat metabolisme in die Lx-segment konstant gebly het en laktaat produksie in die LAD-segment plaasgevind het. Die rede hiervoor is waarskynlik die klein getalle in die studie, en die groot SD van die bevindings.

Opsommend is die gevolgtrekking dat die patroon van laktaat metabolisme die konsep ondersteun dat die LAD-segment isgemies was, in die afwesigheid van statisties betekenisvolle verskille in die resultate.

5.1.3 MIOKARDIALE OKSIGENASIE

Die afname in koronêre veneuse suurstofspanning ($p < 0.05 > 0.02$) van die dreinerende area van die LAD-segment nadat isgemie in die LAD-segment veroorsaak is dui daarop dat daarin geslaag is om die vloei na die LAD-segment in te kort. Hierdie interpretasie word ondersteun deur Stowe, wat 'n sgl. daling in die PvO_2 wat na 60 minute na kontrole waardes terugkeer beskryf het met inkorting van koronêre vloei (Stowe 1987).

Hierdie bevinding moet ook in die lig van miokardiale suurstof verbruik beskou word: Onder normale omstandighede bepaal die metaboliese aktiwiteit van die miokard die miokardiale suurstof lewering (MVO_2). Die miokard kan slegs tot 'n geringe mate kompenseer vir ingekorte vloei d.m.v. verhoogde suurstof ekstraksie. 'n Toename in suurstof ekstraksie in hierdie eksperiment word geïmpliseer deur die daling in PvO_2 , maar dit kan nie bevestig word nie aangesien die koronêre vloei nie bepaal is nie. Onder isgemiese omstandighede pas die miokard sy metaboliese aktiwiteit aan by die koronêre suurstof lewering - die konsep van miokardiale hibernering (Rahimtoola 1989 en Marban 1991). Die term hibernering van die miokardium verwys na 'n omkeerbare afname in die kontraktiele krag van kontraksie in die teenwoordigheid van verlaagde koronêre vloei. Hierdie abnormale miokardiale funksie kan opgehef word deur die verandering van die miokardiale suurstof aanvraag/verbruik-verhouding, of deur vermeerdering van koronêre vloei of deur die vermindering van die miokardiale suurstof

aanvraag. Die afname in die PvO_2 van die LAD-segment in hierdie eksperiment dui daarop dat die eksperiment uitgevoer is voordat hibernering ten volle plaasgevind het - soos Stowe getoon het duur dit ongeveer 1 uur vir die aanpassing om plaas te vind, en normaliseer die PvO_2 van die segment waarin isgemie veroorsaak word na verloop van daardie tyd (Stowe 1987).

5.2 DIE INVLOED VAN LIGNOKAIEN OP MIOKARDIALE FUNKSIE

Geen eksperimente waar die effek van lignokïen op miokardiale funksie in die teenwoordigheid van segmentele isgemie met ingekorte maar nie afwesige vloei bestudeer is, is aan die outeur van hierdie studie bekend nie.

5.2.1 GLOBALE FUNKSIE

Parameters van globale hartfunksie soos dp/dt , slagvolume, gemiddelde bloeddruk, en hartspoed is ondersoek. Geen verandering kon in enige van hierdie parameters aangetoon word by enige stap van die eksperiment nie.

Die kardiaale omset (KO) het wel 'n geringe maar nie-betekenisvolle afname getoon. Beide die gemiddelde waardes van hartspoed en slagvolume, die bepalers van kardiaale omset, het gering afgeneem; maar nie een van hierdie waarde verandering was statisties van betekenis nie. Die normaliseerde streeksfunksie parameter van slagvolume ($dl\%$), die parameter van vesel verkorting, het eweneens nie 'n beduidende verandering ondergaan nie.

Hierdie bevindings is in teenstelling met die van Theroux waar 'n afname in die dp/dt , LV eind-sistoliese druk en regionale spiervesel verkorting beskryf is (Theroux 1976). In lg. eksperiment is volledige koronêre okklusie van die sirkumfleks arterie naby die oorsprong veroorsaak vir twee minute en miokardiale streeksfunksie na toediening van 'n intraveneuse bolus dosis lignokaïen in die oorgangsgebied tussen die anoksiese en die normale miokard ondersoek. Hierdie studie is dus nie vergelykbaar met die van Theroux et al.

Die eind-diastoliese druk toon geen toename in beide die absolute waardes sowel as vir die persentasie toename met die toediening van lignokaïen nie. Vorige werk dui op 'n toename in die LV eind-diastoliese druk na die toediening van lignokaïen (Klein 1968, Nath 1986) in normale miokardiale weefsel na intraveneuse toediening (Klein) en intrakoronêre toediening (Nath). Die bevinding sluit nie die moontlikheid van 'n dosis-afhanklike effek uit nie, en by hoër dosisse van lignokaïen mag 'n effek van die middel op diastoliese funksie duidelik word. Hierdie eksperiment toon egter nie by hoë en lae bloedvlakke lignokaïen 'n betekenisvolle effek op miokardiale visko-elastiese eienskappe nie.

Hierdie studie bevestig die ontbreking van enige betekenisvolle effek op globale miokardiale funksie in die teenwoordigheid van streeksisgemie na die toediening van bolus dosisse lignokaïen wat aanleiding gegee het tot terapeutiese bloedvlakke.

5.2.2 STREEKSFUNKSIE

5.2.2.1 DIASTOLIESE FUNKSIE

D_{\max} van die linkerventrikel, soos gemeet in die LAD-en Lx-segmente, het nie verander na die toediening van lignokaïen in lae of hoë dosering nie. Dit blyk dus dat geen heterometriese kompensasie plaasgevind het nie.

Beide die absolute waardes en die persentasie toename van df toon nie 'n verdere toename na die toediening van lignokaïen nie. So-ook dui die afwesigheid van 'n verandering in PSS op die gebrek van 'n effek van lignokaïen op die isgemiese weefsel.

Lignokaïen het dus nie 'n effek op normale-of op die isgemies-gekomplimiteerde miokardium gehad in hierdie eksperiment nie.

5.2.2.2 SISTOLIESE FUNKSIE

Miokardiale kontraktiliteit, soos bepaal met die eind-sistoliese druk-lengte verhouding, het geen verandering in die kontraktiele staat van die non-isgemiese segment of die isgemiese segment getoon met toenemende dosisse lignokaïen nie. Hierdie bevinding is enersyds moeilik te verstaan, aangesien lignokaïen by voorkeur aan isgemiese weefsel bind en, benewens die effek op die vinnige Na^+ kanaal, moontlik ook 'n effek op die Ca^{2+} kanaal het (Lynch 1986, Josephson 1988). Andersyds moet in gedagte gehou word dat Kaseda (Kaseda 1984) die gebruik van die end-sistoliese druk-lengte verband om kontraktiliteit te bepaal, in hipokinetiese miokardiale weefsel bevraagteken. Hierdie argument het egter onseker toepassing op hierdie eksperiment aangesien die miokardiale vesels van die LAD-gebied, nie die

vlak van hipokinese bereik het soos in Kaseda se werk nie. Die D_0 het geen betekenisvolle verskuiwing na regs getoon nie, en die E_{es} van die LAD-segment het nie 'n toename getoon soos Victory dit in erge hipokinetiese isgemiese miokard beskryf het nie (Victory 1991).

Lignokaïen het by terapeutiese konsentrasies nie hipokinesie veroorsaak nie, soos duidelik gesien word uit die onveranderde waardes vir $dl\%$ in beide segmente by beide lae en hoë bloedvlakke van lignokaïen. Spesifiek het geen kinetiese verandering ingetree in die isgemiese segment nie. Theroux het 'n afname van $dl\%$ van 22% beskryf in die isgemiese segment na toediening van lignokaïen, maar soos reeds genoem, is die model onder bespreking nie vergelykbaar daarmee nie.

5.2.2.4 SEGMENTELE WERK

Die hoeveelheid werk gedoen deur elk van die segmente kan indirek evalueer word deur die area wat omskryf word deur die P/L-lus te beskou (Forrester 1974, Goto 1990). Geen van die segmente toon 'n afname in die area na die toediening van lignokaïen nie, en dus kan die afleiding gemaak word dat segmentele werk van beide die isgemiese- en normale segment nie beïnvloed word deur lignokaïen by terapeutiese konsentrasies nie.

Die effektiewe verkortingsarea (Safwat 1991) van die LAD-segment toon nie enige verandering na toediening van lignokaïen nie. Hierdie observasie is verdere ondersteuning vir die afleiding dat lignokaïen onder hierdie omstandighede geen verandering in miokardiale kinese veroorsaak het nie, aangesien 'n afname in effektiewe verkortingsarea gepaard gaan met hipokinesie en volgens Safwat 'n sensitiewer parameter van hipokinesie blyk te wees as die totale area van die druk-lengte verband (Safmat 1991).

Hierdie bevindings stem ooreen met die van ander outeurs wat daarop dui dat lignokaïen 'n geringe graad van miokardiale hipokinese veroorsaak in nie-isgemiese weefsel (Nath 1986, Tanz 1984, Kaseda 1984). Die effek is van kort duur na die bolus-toediening van die middel - volgens Nath maksimaal 5 sek. na intrakoronêre toediening en volgens Gee tussen 10 en 30 sek. na intraveneuse toediening. In die studie van Gee is lignokaïen in bolus dosisse van 1.5 tot 4mg/kg intraveneus gegee aan oop-hart varke onder algemene narkose (Gee 1990). Miokardiale wanddikte in 'n nie-isgemiese segment het nie 'n statisties betekenisvolle afname getoon nie ($p=0.06$), en die verandering wat waargeneem is het vanaf 10 tot 30 sekondes na toediening geduur. Wanddikte het op 3 minute na bolus toediening na normaal teruggekeer. Geen bloedvlakke van lignokaïen is bepaal in Gee se studie nie.

Hierdie studie toon dat die bolus toediening van lignokaïen in 'n dosis van 1mg/kg en 4mg/kg, nie 'n effek het op die werkverrigting van isgemiese miokardiale weefsel nie.

5.3 INVLOED VAN LIGNOKAIEN OP MIOKARDIALE METABOLISME

Na die aanvanklike toename in laktaat produksie veroorsaak deur isgemie, is die verdere geringe toename in laktaat produksie in die LAD-segment met die lae- of hoë-dosis lignokaïen nie statisties betekenisvol nie. Wanneer laktaatekstraksie korreleer word met lignokaïen vlakke, kan geen korrelasie aangetoon word nie. Lignokaïen het dus nie 'n bydraende dosis-afhanklike ongunstige effek op miokardiale isgemie by terapeutiese bloedvlakke nie.

Die MVO_2 kan nie bereken word in hierdie eksperiment nie, aangesien die koronêre bloedvloeï nie direk gemeet is nie. Die area onder die druk-lengte kurwe word beskou as 'n indirekte parameter van die werk gedoen deur die bepaalde segment (Suga 1981, Goto 1990). Op grond hiervan word die indirekte afleiding gemaak dat aangesien die area van beide die LAD- en LX-segment nie verander het na die toediening van lignokaïen nie, die MVO_2 vir daardie stappe van die eksperiment konstant was. Tanz het getoon dat in die geperfuseerde rothart lignokaïen die MVO_2 laat daal by 'n konsentrasie van 10 $\mu\text{g/ml}$ van die perfusaat en dat hierdie afname te wyte is aan 'n onderdrukkende effek van die middel op die miokard (Tanz 1984). Die bevindings van die geïsoleerde rothart kan nie noodwendig ekstrapoleer word na die eksperiment met die intakte varkheart onder algemene narkose nie, maar toon dat die effek van lignokaïen op die MVO_2 by hoër bloedvlakke van die middel waargeneem is as wat in my eksperiment bereik is. Gee beweer ook dat lignokaïen miokardiale suurstof verbruik verminder (Gee 1990). In lg. studie gedoen op die intakte vark onder algemene narkose word egter slegs afleidings gemaak aangaande die MVO_2 op grond van die bevinding dat lignokaïen die bepalers van MVO_2 , hartspoed en bloeddruk, laat daal en 'n verbygaande (tussen 10 en 30 sek. na toediening) toename in koronêre vloeï veroorsaak wat volgens die outeur aan 'n vermindering in koronêre weerstand te wyte is. Die suurstof-fluks is nie direk gemeet in lg. studie nie. My eie eksperiment toon dus dat daar geen verandering in miokardiale suurstof verbruik aangetoon kan word 1 minuut na toediening van intraveneuse bolusse lignokaïen nie.

OPSOMMEND

Lignokaïen toegedien as hoë en lae bolus dosering in 'n vark onder algemene narkose en oop toraks het by terapeutiese bloedvlakke nie 'n ongunstige effek op die normale sowel as die isgemiese miokardium nie. Lignokaïen veroorsaak nie 'n afname in globale hart- of streeksfunksie nie, en beïnvloed nie die miokardiale suurstof verbruik van die isgemiese- of nie-isgemiese segment nie.

BRONNELYS

Austen WG, Moran JM

Cardiac and peripheral vascular effects of lidocaine and procainamide.

Am J Cardiol 1965; 16: 701-707

Aversano T, Maughan L, Hunter WC, Kass D et al

End-systolic measures of regional ventricular performance.

Circulation 1986; 73: 938-50

Baan J, Van der Velde ET

Sensitivity of left-ventricular end-systolic pressure-volume relation to type of loading intervention in dogs.

Circ Res 1988; 62: 1247-1258

Benzing G, Stockert J, Nave E et al

Evaluation of left ventricular performance. Circumferential fibre shortening and tension.

Circulation 1974; 49: 925-932

Bigger JT, Hoffman BF

Antiarrhythmic drugs. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics

Uitgewers: Goodman L, Gilman L. New York:

MacMillan 1985: 767

Boudalas H, Schaal SF, Lewis RP, Welch TG, DeGreen P, Kates RE.

Negative inotropic effects of lidocaine in patients with coronary artery disease and normal subjects.

Chest 1977; 71: 170

Bugge - Aspenheim B, Leraand S, Kiil G

Local dimensional changes of the myocardium measured by ultrasonic technique.

Scand J Clin Lab Invest 1969; 24: 361-71

Burkhoff D, Sugiura S, Yue DT, Sagawa K

Contractility - dependent curvilinearity of end-systolic pressure-volume relations.

Am J Physiol 1987; 252: H1218-H1227

Burton GR, Matthew MT, Armstrong PW

Comparative effects of lidocaine and procainamide on acutely impaired hemodynamics.

Am J Med 1976; 61: 215-220

Boudalas H, Karayannacos PE, Lewis RP, Kakos GS, Kilman JW, Vasko JG

Potential effect of lidocaine on ischemic myocardial injury: experimental and clinical observations.

J Surg Res 1978; 24: 469-76

Camici P, Ferrannini E, Opie LH

Myocardial metabolism in ischaemic heart disease: basic principles and application to imaging by positron emission tomography.

Progr Cardiovasc Dis 1989; 32: 2217-238

Coetzee A, Holland D, Foëx P, Ryder A, Jones L

The effect of hypocapnia on coronary blood flow and myocardial function in the dog.

Anesth Analg 1984;63:991-997

Coetzee A, Fourie P, Badenhorst E

Response of the heart to acute hypertension during halothane, enflurane, and isoflurane anesthesia.

Anesth Analg 1987; 66: 1219-1226

Coetzee A, Fourie P, Badenhorst E

The load independence of the end-systolic pressure-length relationship of the heart.

S Afr Med J 1989; 76: 191-194

Coetzee A, Fourie P, Bolliger C et al

Effect of N₂O on segmental left ventricular function and effective arterial elastance in pigs when added to a halothane fentanyl pancuronium anesthetic technique.

Anesth Analg 1989; 69: 313-322

Coetzee A, Holland D, Foëx P, Ryder A, Jones L

Hypoxic effects on the normal and ischemic myocardium.

Crit Care Med 1984; 12: 1027-1031

Coetzee A, Fourie P

Regional myocardial function in the presence of coronary artery stenosis and inotropic intervention: a case for myocardial hibernation?

Anesth Analg 1990; 7: 327-333

Coetzee A, Holland D, Foëx P et al

Myocardial ischaemia during tachycardia - not due to an increase in myocardial oxygen demand.

S Afr Med J 1985; 67: 496-499

Coetzee A

Post-systolic shortening as an index of regional myocardial ischaemia in an experimental model?

J Thorac Cardiovasc Surg 1991 (in druk)

Cohn PF, Gorlin R, Cohn LH et al

Left ventricular ejection fraction as a prognostic guide in surgical treatment of coronary and valvular heart disease. Am J Cardiol 1974; 34: 135-141

Coté P, Harrison DC, Basile J, Schroeder JS

Hemodynamic interaction of procainamide and lidocaine after experimental myocardial infarction.

Am J Cardiol 1973; 32: 937-942

Doyle RL, Foëx P, Ryder WA, Jones LT

Differences in ischaemic dysfunction after gradual and abrupt coronary occlusion: effects on isovolemic relaxation.

Cardiovasc Res 1987; 21: 507-514

Dyke SH, Urschel CW, Sonnenblick EH, Gorlin R, Cohn P

Detection of latent function in acutely ischemic myocardium in the dog.

Circ Res 1975; 36: 490-497

Ellis AK, Klocke FJ

Effects of preload on the transmural distribution of perfusion and pressure - flow relationships in the canine coronary vascular bed.

Circ Res 1980; 46: 68-77

Fischer W, Heimbach D, Ledingham I, Marshall RJ, Fleis JL

The design and analysis of clinical experiments.

New York: John Wiley & Sons 1986; 103-107

Forrester GS, Wyatt HL, da Luz P et al

Functional significance of regional ischemic contraction abnormalities.

Circulation 1976; 54; 64-70

Foerstermann U

Endothelium-derived relaxing factor (EDRF): a defence mechanism against platelet aggregation and vasospasm in human coronary arteries.

Eur Heart J 1989; 10:(Supp F) 36-43

Gee D, Wilson R, Angello D

Acute effect of lidocaine on coronary blood flow and myocardial function.

Angiology 1990; 30-35

Gertz EW, Wisnewski JA, Neese RA et al

Myocardial lactate metabolism: Evidence of lactate release during net chemical extraction in man.

Circulation 1981; 63: 1273-1279

Gottlieb SS, Packer M

Deleterious hemodynamic effects of lidocaine in severe congestive heart failure.

Am Heart J 1989; 611-612

Goto Y, Futaki S, Ohgoshi Y et al

Assessment of left ventricular regional work under ischemia. Frontiers Med Biol Engng 1990; 2: 201-205

Graham TP, Covell JW, Sonneblick EH, Braunwald E

Control of myocardial oxygen consumption: Relative influence of contractile state and tension development.

J Clin Invest 1968; 47: 375-385

Guth BD, Wisneski JA, Neese RA et al

Myocardial lactate release during ischaemic in swine. Relation to regional blood flow.

Circulation 1990; 81: 1948-1958

Hammermeister KE, Boerth RC, Warbasse JR

The comparative inotropic effects of six clinically used antiarrhythmic agents.

Am Heart J 1972; 84: 643-652

Harrison DC, Sprouse GH, Morrow A

The antiarrhythmic properties of lidocaine and procaine amide.

Circulation 1963; 28: 486-491

Hess OM, Osakaka G, Lavelle JF et al

Diastolic myocardial wall stiffness and ventricular relaxation during partial and complete coronary occlusions in the conscious dog.

Circ Res 1983; 52: 387-400

Hoffman JIE

Determinants and prediction of transmural myocardial perfusion.

Circulation 1978; 58: 381-91

Hoffman JIE, Buckberg GD

Transmural variations in myocardial perfusion.

Prog Cardiol 1976; 5: 37-89

Josephson IR

Lidocaine blocks Na, Ca and K currents in chick ventricular myocytes.

J Mol Cell Cardiol 1988; 20: 593-604

Kaseda S, Tomoike H, Ogata I, Nakamura M

End-systolic pressure - length relations during changes in regional contractile state.

Am J Physiol 1984; 247: H768-H774.

Kaseda S, Tomoike H, Ogata I, Nakamura M

End-systolic pressure-volume, pressure-length and stress strain relation in canine hearts.

Am J Physiol 1985; 249: H648-54

Kass DA, Beyar E, Lankford E et al

Influence of contractile state on curvilinearity of in situ end-systolic pressure-volume relations.

Circulation 1989; 79: 167-178

Kass DA, Maughan LD

From "Emax" to pressure-volume relations: a broader view.

Circulation 1988; 77: 1203-1212

Katz A

Influence of altered inotropy and lusitropy on the ventricular pressure-volume loops.

JACC 1988; 2: 438-445

Klein SW, Sutherland RIL, March GE

Hemodynamic effects of intravenous lidocaine in man.

Canad Med Ass J 1968; 99: 472-475

Klocke FJ, Ellis AK

Control of coronary blood flow.

Ann Rev Med 1980; 31: 489-508

Klocke FJ

Measurements of coronary flow reserve: defining pathophysiology versus making decisions about patient care.

Circulation 1987; 76: 1183-1189

Kötter V, Linderer T, Schröder R

Effects of disopyramide on systemic and coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with coronary artery disease: comparison with lidocaine.

Am J Cardiol 1980; 46: 469-475

Kumada T, Karliner JS, Pouleur H et al

Effects of coronary occlusion on early ventricular diastolic events in conscious dogs.

Am J Physiol 1979; 237: H542-H549

Lynch C

Depression of myocardial contractility in vitro by bupivacaine, etidocaine, and lidocaine.

Anesth Analg 1986; 65: 551-559

Marshall RJ, Parratt JR, Ledingham IM

Changes in blood flow and oxygen consumption in normal and ischemic regions of the myocardium following acute coronary artery ligation.

Cardiovasc Res 1974; 8: 204-215

Marzilli M, Goldstein S, Sabbah H, Lee T, Stein PD.

Modulating Effect of Regional Myocardial Performance on local Myocardial Perfusion in the Dog.

Circ Res 1979; 45: 634-641

Mates RE, Gupta RL, Bell AC, Klocke FJ

Fluid dynamics of coronary artery stenosis.

Circ Res 1978; 42: 152-162

Maughan WL, Sunagawa K, Burkhoff D, Sagawa K

Effect of arterial impedance changes on the end-systolic pressure-volume relation.

Circ Res 1984; 54: 595-602

Milner WR

In Hemodynamics.

Williams & Wilkins Baltimore/ London 1982; 262

Nasser FN, Walls GT, Edwards WD, Harrison CE

Lidocaine-induced reduction in size of experimental myocardial infarction.

Am J Cardiol 1980; 46: 967-975

Nath S, Häggmark, Johansson G, Reiz S

Differential depressant and electrophysiological cardio-toxicity of local anesthetics: an experimental study with special reference to lidocaine and bupivacaine.

Anesth Analg 1986; 56: 1263-70

Nieminen MS, Toivonen L, Manninen V, Frick H

Hemodynamic effects of pirofenol and lidocaine: a placebo - controlled, double-blind, comparative study.

Am J Cardiol 1987; 59: 27H-32H

Noble NIM, Trenchard D en Guz

Left ventricular ejection in conscious dogs. Measurement of the maximum acceleration of blood from the left ventricle.

Circulation Res 1966; 19: 978-982

Opie LH

The heart

Grune & Stratton 1984; 157-158

Owen P, Thomas M, Young V, Opie L

Comparison between metabolic changes in local venous and coronary sinus blood after acute experimental coronary artery occlusion.

Am J Cardiol 1970; 25: 562-570

Parratt JR

Blood flow and oxygen extraction in ischaemic and normal regions of the myocardium following acute coronary artery ligation.

J Physiol (London) 1973; 230: 15-17

Parmley WW, Tyberg JV

Determination of myocardial oxygen demand.

Prog Cardiol 1976; 5: 19-36

Rahimtoola SH

The hibernation myocardium.

Am Heart J 1989; 117: 211-226

Rovetto RMJ, Whitmer JT, Neely 1973

Comparison of effects of anoxia and whole heart ischaemia on carbohydrate utilization in isolated working rat hearts.

Circ Res 1973; 22: 699-711

Safwat A, Leone BJ, Norris RM et al

Pressure-length area: Its components analyzed during graded myocardial ischemia.

JACC 1991; 17: 790-6

Sagawa K

The ventricular pressure-volume diagram revisited.

Circ Res 1978; 43: 677-687

Sagawa K

Editorial: The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: Definition, Modifications and Clinical Use.

Circulation 1981; 6: 1223-1227

Sagawa K, Maughan L, Suga H, Sunagawa K

In Cardiac contraction and the pressure-volume relationship.

Oxford University Press 1988; 156

Sarnoff SJ, Berglund E

Ventricular function curves I. Starlings Law of the heart. Studies by means of simultaneous right and left ventricular function.

Circulation 1954; 9: 706-718

Schumacher RR, Lieberman AD, Childress RH, Williams GF

Hemodynamic effects of lidocaine in patients with heart disease.

Circulation 1968; 37: 965-972

Serizawa T, Vogel WM, Apstein CS, Grossman W

Comparison of acute alterations in left ventricular relaxation and diastolic chamber stiffness induced by hypoxia and ischaemia.

J Clin Invest 1981; 68: 91-102

Sonnenblick EH, Strobeck JE

Derived indices of ventricular and myocardial function.

New Eng J Med 1977; 296: 978-982

Stowe DF, Mathey DG, Moores WY et al

Segment stroke work and metabolism depend on coronary blood flow in the pig.

Am J Physiol 1978; 234: H597-H607

Suga H, Sagawa K, Shoukas AA

Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio.

Circ Res 1973; 32: 314-322

Suga H, Sagawa K

Instantaneous pressure-volume relationship and their ratio in the excised supported canine ventricle.

Circ Res 1974; 35: 117-126

Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K

Effect of regional ischaemia on the left ventricular end-systolic pressure volume relationship of isolated canine hearts.

Circ Res 1983; 52: 170-178

Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K

Optimal arterial resistance for the maximum stroke work studies in isolated canine left ventricle.

Circ Res 1985 ; 56 : 586-95

Takayama M, Norris RM, Brown et al

Postsystolic shortening of acutely ischaemic canine myocardium predicts early and late recovery of function after coronary reperfusion.

Circulation 1988; 78: 1948-1958

Tanz RD, Heskett T, Loehning RW, Fairfac CA

Comparative cardiotoxicity of bupivacaine and lidocaine in the isolated perfused mammalian heart.

Anesth Analg 1984; 63: 549-56

Teicholz LE, Kreulen R, Herman MV

Problems in echocardiographic and angiocardio-graphic correlations in the presence and absence of asynergy.

Am J Cardiol 1976; 37: 7-11

Theroux P, Ross G, Franklin D, Kemper WS, Sasayama S.

Regional myocardial function in the conscious dog during acute coronary occlusion and responses to morphine, propranolol, nitroglycerin, and lidocaine.

Circulation 1976; 53: 302-314

Thomsen GH, Jerru W, Stenlund RR, Querunit S, Rowe GG.

The effects of lidocaine on systemic and coronary hemodynamics.

Arch Int Pharmacodyn 1971; 194: 83-92

Tyberg JV, Forrester JS, Wyatt HL et al

An analysis of segmental ischemic dysfunction utilizing the pressure-length loop.

Circulation 1974; 49: 748-754

Victory JCG, Foëx P, Leone BJ

End-systolic pressure-length relations in halothane anaesthetised dogs: effects of regional ischaemia and inotropic agents.

Cardiovasc Res 1991; 25: 110-117

Waters DD, Da Luz P, Wyatt HL, Swan HJC, Forrester JS.

Early changes in regional and global left ventricular function by graded reductions in regional coronary perfusion.

Am J Cardiol 1977; 39: 537-543

Way B, Victory J, LeWinter M et al

Hysteresis of left ventricular end-ejection pressure-dimension relations after acute pressure loading in the intact canine heart.

Cardiovasc Res 1986; 20: 490-497

Weisfeldt ML, Armstrong P, Scully HE et al

Incomplete relaxation between beats after myocardial hypoxia and ischemia.

J Clin Invest 1974; 53: 1626-36

Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML

Hemodynamic determinants of the time course of fall in canine left ventricular pressure.

J Clin Invest 1976; 58: 751-60

West JBW

In Physiological Basis of Medical Practice.

12de uitgawe Williams & Wilkins 1991; 213

Wyatt HL, Forrester JS, Tyberg JV et al

Effect of graded reductions in regional coronary perfusion on regional and total cardiac function.

Am J Cardiol 1975; 36: 185-192

Yusuf S, Wittes G, Friedman L

Overview of results of randomized clinical trials in heart disease.

JAMA 1988; 260: 2088-2093

